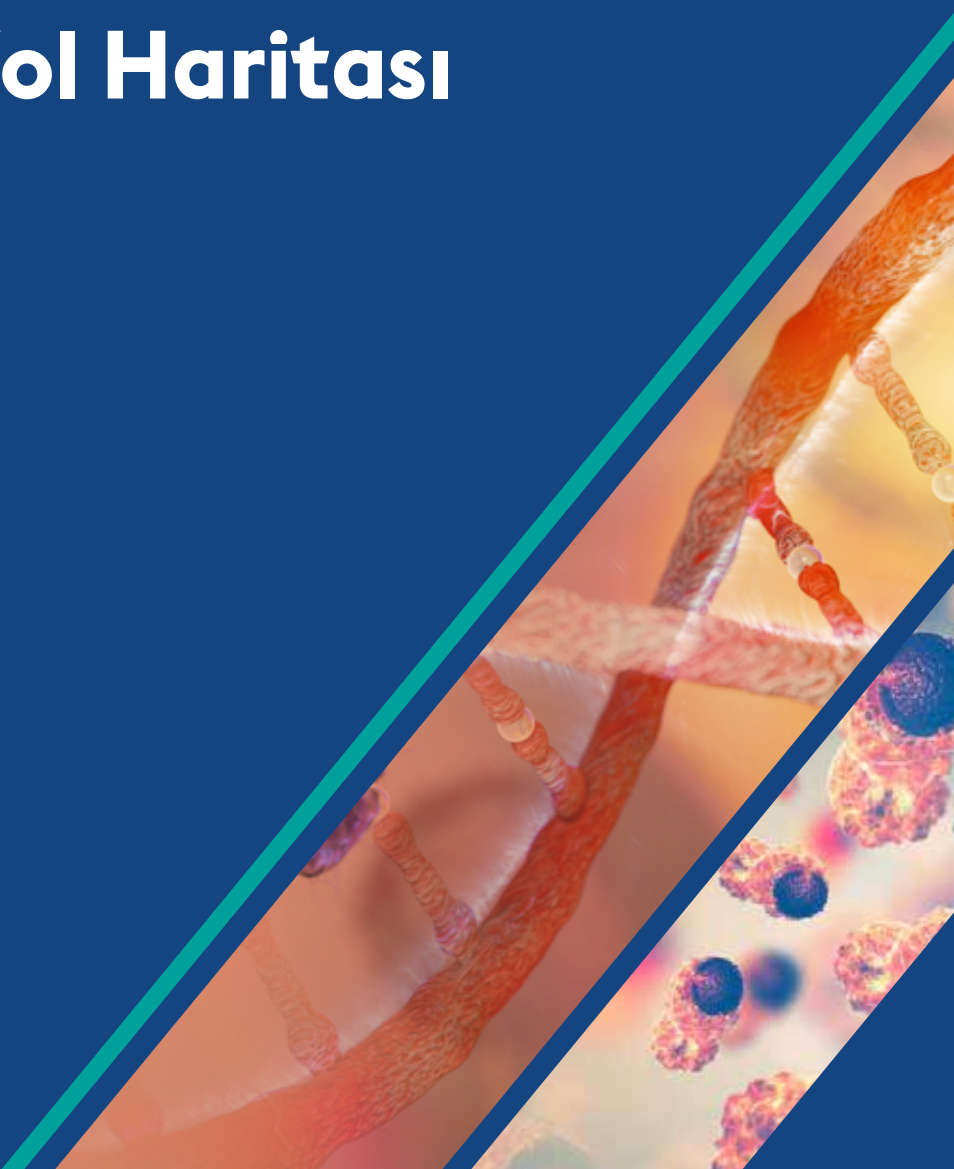


Yeni Nesil Tanı ve Tedavi Seçeneklerinde Stratejik Yol Haritası



MODERATÖR



Dr. İbrahim Karakuş

T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Daire Başkanı

Önsöz

Genetik verilerimizi yurt dışına göndermek zorunda kalmayıp, e-nabız'a kaydedip, kimliksizleştirerek araştırmacıların hizmetine nasıl sunarız? Sayın Bakan Yardımcımız Dr. Şuayip Birinci ile bu konuları görüşürken kendisinin açık vizyonu ve yol göstericiliği ile konunun duayen isimleriyle bir çalıştay yapma fikri hasıl oldu. Böylece özellikle yeni nesil tanı ve tedavi seçenekleri konusunda ülkemizde strateji oluşturmak ve yönetsel olarak karşılaştığımız sorunlara çözüm arayışı amacıyla bir istişare toplantısı gerçekleştirmiş olduk.

Dünya nüfusundaki artış ve sağlığa olan erişimdeki farklılıkları göz önünde bulundurarak, Ülke olarak neredeyiz, neler yapıyoruz, dünya üzerindeki konumumuzda ne gibi değişiklikler var? Bu konuları tartışarak bir yol haritası çizmek gayesi ile yapılmış olan bu toplantının bu alanda daha büyük çalışmalara ışık tutmasını diliyorum.

SUNUŞ

**Dr. Şuayip Birinci**

T.C. Sağlık Bakanlığı
Bakan Yardımcısı

Sunuş

Sağlık Bakanlığı olarak tetkik ve teşhis hizmetleri daire başkanımız Dr. İbrahim Karakuş Beyle fikir alışverişi yaptığımız konuşmalar sırasında; genotip verilerle fenotip verileri nasıl bir araya getiririz? Bu verilerden; kanser ve nadir hastalıkların tedavisine yönelik çalışmalarda nasıl yararlanacağımız yaklaşımıyla bir yol haritası oluşturmak için bir çalıştay yapma fikri ortaya çıkmıştı.

Türkiye'den çok fazla datamız test amacıyla yurtdışına gidiyor. Bu verileri yurt içinde tutup, araştırmacılarımıza ve hekimlerimize nasıl erişebilir hale getirebiliriz, bundan sonraki süreçte daha kolay yönetiriz ve geleceğin sağlığına nasıl hazırlık yaparız arayışı içindeydik.

Daha farklı bir ifadeyle, Türkiye'nin dışarıya giden genotip ve fenotip verilerini e-nabız'a aktarmak ve bunların her ikisini birlikte kullanmak gibi kaygı ile bir arayışa girmiştik.

Daha sonra gördük ki; önümüzde çok geniş ve stratejik öneme sahip bir alan bulunmaktadır. Oysa; Sağlık Bakanlığı olarak bu konuları ne denli çok konuşmuş olsak dahi, olması gereken hızlı bir gelişme gerçekleşmemişti.

Bu çalışmayla; bu konuda kamuya ne görev düşüyor, özel sektör nasıl kendini daha fazla sistemin içinde görür ve sektörün önünü nasıl daha fazla açarız, bu konularla ilgili nasıl regülasyon geliştiririz konularına eğiliyor olacağız.

Biliyorsunuz regülasyon geliştirirken ilk yapmanız gereken standart geliştirmektir. Her şeyi bir platforma aktarmak için bir standarda ihtiyacımız var. Konunun bir tarafından tutmuş olsak ta, aslında henüz dokunamadığımız, daha gözümüzün görmediği başka alanlar da vardı.

Kamu sorumluluğu ile sağlık alanında bu güncel gelişmelere seyirci kalamazdık. Türkiye’de birçok alanda fırsatlar kaçıyor ve sonradan yakalanmaya çalışılıyor. Dünyada bu alanda ciddi çalışmalar yapılırken, bizler de burada biraz önden gidelim diyoruz. Ön yargıları ve klasik engelleri aşarak fırsatları yakalamak istiyoruz.

Siz değerli hocalarımın bu toplantı ile aslında bizim için net olmayan alanı aydınlatmanızı umut ediyoruz. Bundan sonraki süreçlerde daha sık konuşuyor olacağız. Burada en çok merak ettiğimiz noktalar “nereden başlayalım, öncelik sıramızı ne olmalı, hangi alanda özel sektöre daha fazla ağırlık verelim ve hangi alanda kamu tarafını güçlendirelim?” konularıdır.

Evet, regülasyon tarafında Kamu kesin çok güçlü ama kendi içimizde sektörün tüm paydaşları ile bir iş bölümü yapmak üzere bir rapor ve yol haritası oluşturalım. Bu rapor da devletin kayıtlarına girsin. Devlet hafızasında yer alsın. 18 yıllık devlet deneyimim sonucunda devletin hiç Alzheimer olmadığını söyleyebilirim. Bir dokümanı bir yere koyuyorsunuz ve siz yapmasanız bile birisi kaldırıp gereğini yerine getiriyor. Ancak inşallah bu dokümanı hazırladıktan sonra hızlı bir şekilde aksiyon almak istiyoruz. Bu konuda ciddi bir irademiz var. Sizlerin de hevesinizi, adanmışlığınızı biliyoruz ve desteğinizi yanımızda görmek istiyoruz.

Bu toplantının herkese hayır getirmesini diliyorum. Bundan sonra genetik ve sağlığın geleceği ile alakalı detayları görüşmek üzere çok kere toplanacağımız ve birlikte önemli çalışmalara yol açacağımız düşüncesinin mutluluğu ile hepinize teşekkür ediyorum.



YÖNETİCİ ÖZETİ

Türkiye nüfusunun önümüzdeki yıllarda gittikçe yaşlanacağı ve yaşlanan nüfusla birlikte sağlık sisteminin tedavi yükünün artacağı öngörülmektedir. Yaşlanan nüfus için gelecekte en önemli sorun; Kanser ve kronik hastalıklarla mücadele olarak öngörülmektedir.

Türkiye, özellikle kanser hastalarının tanı ve tedavisinde kullanılan ilaç ve benzeri ürünlerde % 90 dışa bağımlıdır. Ayrıca kanser ve nadir hastalıkların tedavisinde kişiye özgü geliştirilen ilaçların üretimi ve hazırlanmasında genetik verilerinin dış merkezlere gönderildiği ve klinik çalışmalar için genetik taramalar yapıldığı da bilinmektedir.

Genetik verilerimizin dış merkezlerde özellikle ar-ge faaliyeti yürüten biyoteknoloji şirketlerine gönderilmesi ise, çok ciddi bir ulusal güvenlik zafiyetini gündeme getirmektedir. Bu konuda dışa bağımlılık ekonomik boyutun da ötesinde; stratejik ve millî güvenlik sorunu olarak yaklaşılması gereken daha önemli bir boyuttur.

Yeni nesil tanı ve tedavilerde ülke olarak neler yapmamız gerektiği, önceliklerimizin ve yol haritamızın ne olması gerektiği konularında Sağlık Bakanlığı tarafından "Stratejik Eylem Planı" hazırlıkları kapsamında bir hazırlık toplantısı yapılmış olup, bu alanda çalışma yapan uzmanlarımızın görüşleri bu raporun ileriki sayfalarında sunulmuştur.

Bu kapsamda öne çıkan görüşleri özetle sunmak gerekirse;

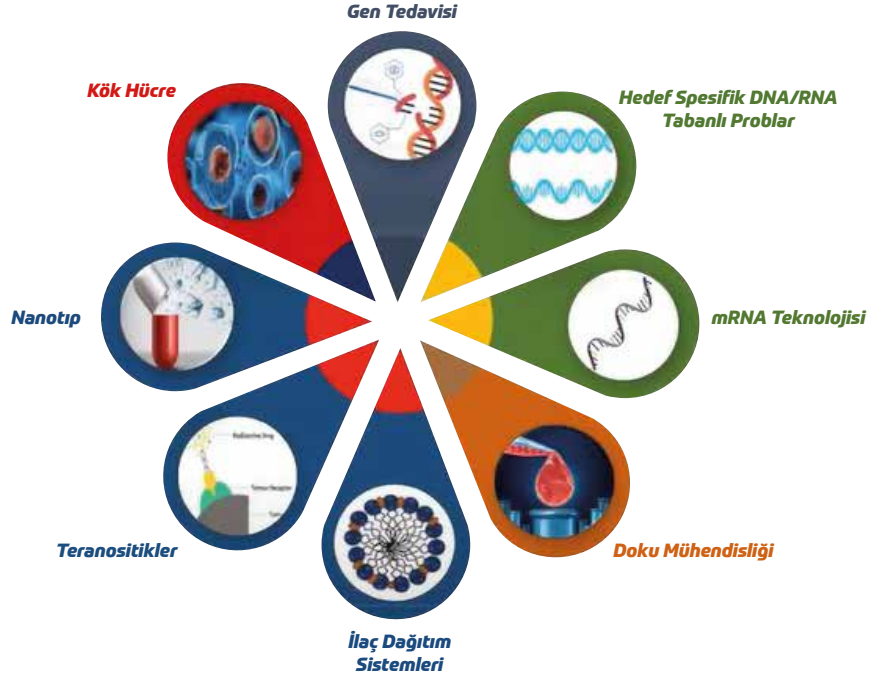
Pazar büyüklüğü: Küresel kanser terapötiklerinin pazar büyüklüğünün 2030 yılına kadar yaklaşık 365 milyar ABD Dolarını aşacağı ve 2022'den 2030'a kadar yıllık %9,1'lik bir büyüme trendine gireceği beklenmektedir. Bu büyüme ülkemizdeki sağlık sistemi üzerinde ciddi bir ekonomik baskı oluşturacaktır.

Türkiye bu sorunla başedebilir. Türkiye, sağlık alanındaki güçlü alt yapısıyla dışa bağımlılığın önüne geçebilecek güç ve kabiliyete sahiptir. Son yıllarda, millî savunma sanayisinde, yerli motor ve otomotiv projelerinde güçlü bir irade ve kararlılıkla yol alınması, biyoteknoloji ve sağlık alanında da çok hızlı yol alınabileceğini göstermektedir.

Erken teşhis önemli, ancak tedavi daha da önemlidir. Tanı hizmetlerinde kanser ve nadir hastalıkların erken teşhisi daha ekonomik maliyetlerle kolayca çözülebilir. Ancak, giderek artan maliyetler tedavi sürecini daha önemli kılmaktadır.

Türkiye olarak yeni nesil tedavi seçeneklerine daha çok odaklanmamız gerekiyor. Bu konuda hızlı yol alabilmek için referans kuruluşların öncülüğü ve koordinasyonunda, farklı disiplinlerin katkılarıyla daha güçlü bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut altyapıları verimli ve etkin kullanmak gerekiyor. Bu alanda yerli ve millî ürünlerin geliştirilmesi ve teşvik edilmesi ayrı bir önem kazanmaktadır. Tedavi sürecinde, biyobenzer ürünler yerine orijinal molekül geliştirmeyi de içeren biyoteknolojik ürünlere odaklanmak gerekiyor.

Nadir Hastalıklar ve Kanser Tedavisi



Dışa bağımlılığı azaltmak için, geliştirilecek orijinal moleküllerin yanı sıra tanı kitleri ve cihaz üretimleri de önem arz etmektedir. Pek çok laboratuvar malzemeleri yerli üretilebileceği gibi ihracatın da önünü açacağı aşikardır. Sadece Türkiye pazarı değil, dünya pazarı dikkate alınmalıdır.

Klinik araştırmalar ve ar-ge desteklenmeli. Faz 1, Faz 2 ve Faz 3 klinik araştırmaların ve klinik deneylerin ülke içinde yapılması yeni nesil tanı ve tedavi seçeneklerine erişimde hızlı yol almamızı sağlayacaktır. Bu nedenle klinik araştırmaların desteklenmesi, gerekli alt yapının kurulması ve ar-ge faaliyetleri desteklenmelidir.

Milli biyobanka ve genom bankasının kurulması, Ülkenimizin hastalık yükü ve tedavi planlamalarını yönetmede önemli katkı sunacaktır. Bu konuda acilen standartlar ve rehberler hazırlanmalıdır. DNA ve doku bankalarının yanında biyo-informatik veri datalarının ve analizlerin kimliksizleştirilerek araştırmacılara açılarak verilerin değer bazlı inovatif sürece dahil edilmesi gerekir. Sağlık Bakanlığının E-nabız uygulaması ve yeni programlar eklenerek bu süreç geliştirilebilir.

Sinerji oluşturacak ortamlar sağlanmalı. Tüm bu süreçlere ilaveten, sanayi-akademi-araştırmacı iş modelleri, fikri mülkiyet haklarının korunması ve özendirici olmasıyla ilgili politika ve mevzuat geliştirilmelidir. Kurumlar arası koordinasyon ve işbirliği ortamı oluşturularak yetişmiş uzmanların bir arada çalışması ile sinerji oluşturacakları ortamların sağlanması da önemlidir.

Türkiye, nadir hastalık yükünü iyi yönetirse bu alanda söz sahibi olabilir. Türkiye'nin gerek genetik havuzu ve gerek akraba evliliğinin yüksek olması sebebiyle nadir hastalık yükü çok yüksektir. Koruyucu ve önleyici programlar devreye alınmalıdır. Önleyici ve koruyucu tedavi uygulamalarıyla Türkiye bu konuyu avantaja çevirerek, dünyada söz sahibi ülkeler arasında yer alabilir.

Ön yargıları ve tabuları yıkmak gerekir. "Özgün ilaç geliştirmek ve üretmek çok zor ve maliyetli bir süreçtir" yaklaşımıyla bu konuda zaman kaybetmektense, ön yargıları yıkmak ve yol almak gerekir. Kuskusuz, global kuruluşlar ile diyalog ve işbirliği fırsatlarını değerlendirmek gerekir. Ancak bu alanda Start-Up'ların önemli başarılar sağlayacağına sektöre iyi anlatılmalıdır. Geçmişte oluşturulan ön yargıların yıkılması ile küçük girişimciler dahil orta ve büyük ölçekli kuruluşların özendirilmesi ve araştırmalarının desteklenmesi gerekir.

Kanser yavaş ilerleyen pandemi gibidir. Bugün önlem alınmadığı takdirde, birkaç yıl sonra daha büyük sorunlarla baş etmek imkansız hale gelebilir. Tsunami gibi gittikçe büyüyen kanser ve kronik hastalık tedavisi için toplumun farkındalığının geliştirilmesi ve ülkenin tüm kaynak ve birikimiyle atağa geçmesi şarttır.

Yeni Nesil Tanı ve Tedavi Seçeneklerinde Stratejik Yol Haritası

SUNUMLAR

Prof. Dr. Mehmet Öztürk	8	Prof. Dr. Rana Sanyal	38
Prof. Dr. Demet Cansaran Duman	11	Doç. Dr. Meral Yüce Kurt	50
Doç. Dr. Berrin Erdağ	14	Prof. Dr. Dilek Telci Temeltaş	52
Prof. Dr. Işıl Aksan Kurnaz	17	Doç. Dr. Gökhan Karakulah	55
Prof. Dr. Erem Bilensoy	19	Doç. Dr. Taha Bahsi	59
Prof. Dr. Neşe Atabey	28	Doç. Dr. Ahmet Cevdet Ceylan	73
Prof. Dr. Hülya Ayar Kayalı	31		



Prof. Dr. Mehmet Öztürk

İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi

Kanserde Kişiselleştirilmiş Tedaviye Önem Vermeliyiz

Dünya nerede, biz neredeyiz?

Sağlık Bakanlığının konuya ilgisi memnuniyet verici. Çünkü Türkiye için hem ekonomik açıdan hem de kendi verilerimizin kendi ortamımızda değerlendirilebilmesi açısından çok kritik bir alan. Gerek kanser, gerek nadir hastalıklar olsun konunun merkezinde sanıyorum tanıdan ziyade tedavi var. Yani tedavi alanındaki yeni gelişmeler nedeniyle bu tedavileri iyi yönlendirebilmek için bir tanı, özellikle moleküler tanı ya da genetik tanı hizmetlerine ihtiyaç doğdu. Bu iki konunun birlikte götürülmesi ve değerlendirmesinde yarar var.

Ekonomik açıdan baktığımızda aslında tedavi konusu çok büyük. Tanı, belki yüzeyde görülen ve ilgimizi çeken kısmı ama ülkeye maliyet, sosyo-ekonomik sonuçları ve özellikle de hükümetlerin halktan gelen birtakım talepleri karşılayabilmesi açısından -SMA tedavilerinde olduğu gibi- olayın tedavi kısmı hayli öne çıkıyor.

Tedavi ile ilgili dünyadaki durum nedir?

Bugün kanser tedavisinde kişiselleştirilmiş tedavi konusuna girdiğimizde aslında herkesin kanserindeki

moleküler değişikliğe göre bir tedavi yapılması söz konusu ve günümüzde özellikle iki alanda çok önemli gelişmeler var. Üçüncü bir alana da şimdiden hazırlıklı olmamız gerekiyor.

Rekombinant protein temelli, monoklonal antikor temelli ilaçların yerli üretimi

Birincisi rekombinant protein temelli ilaçlar meselesi ki bunların büyük bir bölümünü monoklonal antikor ilaçlar oluşturuyor. Bunların en meşhur örneklerinden birisi Herceptin ya da Trastuzumab. Geçtiğimiz yıllarda ülke bütçesine yılda 300 milyon civarında varyantı oluyordu. Şu andaki rakamları bilmiyorum ama büyük ihtimalle 5 milyara yaklaşıyor olabilir.

Bu tür hastalıklarının tedavilerinin ülkemizde sağlıklı olarak gerçekleştirilebilmesi için kesinlikle rekombinant protein üreten bir yerli sanayimizin olması gerekiyor. Bu konuda da yerli ilaç firmalarından en az 5, maksimum 10 tanesi zaten bu konuyu eğilmiş durumda. Devletin bu firmalara yapacağı katkılarla Türkiye'nin rekombinant protein temelli ilaçlarını kendi üreten ülke haline gelmesi

sağlanmalı. Bu konuda çok değerli gelişmeler oldu. Örneğin uzun bir süre kurucu Başkanlığını yaptığım İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi üretmiş olduğu böyle bir ilacı Nobel ilaca lisanslayarak sıfırdan başlanan bir projeye tamamen yerli üretim yapılabileceğini göstermiş oldu. Eminim ki önümüzdeki yıllarda benzer etkinlikler devam edecek. Rana hanımın da benzer çalışmaları mevcut. Bunlar bu yeni teknolojilerin Türkiye’de üretilmesine öncülük eden çalışmalar. Şu aşamada tabii ki biyobenzer ilaçlar üzerinden gidiliyor ama Türkiye’nin burada atılım yapması ve kendi inovatif ilaçlarını üreten bir altyapıyı kurması gerekiyor. Aksi halde hep arkadan geleceğiz ve hep gemiyi kaçırmış olacağız.

Sporadik olarak uygulanan hücrel tedaviler – özellikle kimerik antijen reseptörü-T (CAR-T) hücrelerinin kullanıldığı kişiye özel tedaviler

Yine şu anda deneysel olarak Türkiye’de yer yer sporadik olarak uygulanan hücrel tedaviler yapılıyor. Burada da özellikle kimerik antijen reseptörü-T (CAR-T) hücrelerinin kullanıldığı kişiye özel tedaviler dünyada gerçekten kanser alanında çığır açıcı uygulamalara dönüşmeye başladı ve dünyada ilk kez farmakopelerde (tıbbi ilaçların dozları, formülleri ve kullanımlarını içeren listelere ait bilgilerin bulunduğu kitap) hastanın kendisinden alınmış hücrelerin ilaç olarak geliştirilip tekrar hastaya verildiği noktaya geldi. Özellikle kanser tedavisinden bahsediyorum ama bu teknoloji son zamanlarda hiç beklemediğiniz başka alanlarda da örneğin otoimmün hastalıklar alanında da çok etkin sonuçlar veren bir teknoloji. Bu teknolojilere de Türkiye’nin şimdiden belki TÜSEB aracılığıyla bir açılım sağlamasının yararlı düşünüyorum. En azından TÜBİTAK’ın bu alanda İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi ile birlikte geliştirmeyi desteklediği bir faaliyeti mevcut.

mRNA ilaç ve aşılarda geliştirilmesi

Üçüncü olarak Türkiye’nin pozisyon alması gereken ve eczacılıkta yeni bir çığır açacak olan mRNA ilaç ve aşılarda geliştirilmesi konusu. mRNA aşılardının ne denli etkin olduğu ortada. Biontech’in geliştirmiş olduğu aşının tüm dünyaya yaptığı katkıyı görüyoruz. Bu tamamen mRNA türünde bir aşı. Burada aşı bunun bir kanadı, aynı teknoloji mRNA ilaçların geliştirilmesi açısından da çok önemli.

Bu teknolojiler kanser ve nadir hastalıklar alanlarında benzer teknolojiler

Bu üç tedavi alanının Türkiye’de kanser konusunda çok önemli bir yer tuttuğu kanaatindeyim. Aslında nadir hastalıklar için de üç aşağı beş yukarı aynı teknolojiler kullanılıyor. Nadir hastalıklarda representment terapi dediğimiz tedavilerde özellikle vücudun yapamayacağını -örneğin enzimleri- yapan proteinlerin ilaç olarak kullanımı, DNA ya da RNA kullanarak gen tedavileri uygulamaları gibi... Hücrel tedaviler aslında bu nadir hastalıkların tedavisinde de -hastadan alınan hatalı hücreleri tamir edip tekrar hastaya verme gibi- yerini buluyor. Eminim ki mRNA teknolojisi birtakım nadir hastalıkların tedavisi için de mutlaka ileride gündeme gelecektir. Bu üç farklı tedavi yöntemini hastalarda sağlıklı bir şekilde uygulayabilmeniz için gerek kanserde somatik mutasyonlar halinde, BRCA1 ve BRCA2 gibi bazı kalıtsal mutasyonlar da söz konusu ama büyük ölçüde somatik mutasyonların taranması, az önce bahsettiğim hedefe yönelik ilaçların sağlıklı ve ilaç israfını engelleyici şekilde kullanımı açısından kritik bir nokta.

Tedavilerin her bir dozu çok pahalı ve tanıya harcanan parada bir tutuculuk görülüyor

Ne yazık ki ülkemizde bunun çok sağlıklı olarak işlediğini savunamayız. Çünkü 2 önemli sorunumuz var. Birincisi bu tür tedavilerin her bir dozu çok pahalı olmasına rağmen biz de halk kültüründe tanıya harcanan para da bir tutuculuk söz konusu. Mesela bir dozu 15.000 TL olan bir ilaç kullanmak için gerekli olan bir test 1000 TL olduğu zaman buna birçok insan çok pahalı diye karşı çıkıyor. Ancak mesela bir hastaya gereksiz yere bir ilaç verilmişse ülke ekonomisi açısından bunun getireceği büyük kayıplar söz konusu. Yani bu ilaçlara cevap verebilecek, gerekli olan hastalara alınmasını sağlamak için genetik tanı hizmetlerinin yapılması gerekiyor.

Genetik tanı hizmetlerindeki rakamların düşük olmasından dolayı kalite kontrol sorunu var

Bu genetik tanı hizmetlerindeki rakamların çok düşük olması nedeniyle maalesef bir kalite kontrol sorunu var ve bu alandaki hizmetlerin yeterince güvenilir derecede ve her hastaya ulaşabilecek şekilde yapılabildiği kanaatinde değilim. Bu spektrumun diğer ucunda da buna imkanı

olan hastalar için gerçekleştiren -özellikle tüm genom analizlerine dayalı genetik tanı hizmetleri- hizmetler de Türkiye’de sağlıklı şekilde verilemediği için yurtdışından alınıyor.

Genetik tanı hizmetleri için yurtdışına gidiliyor ancak Amerika bile laboratuvar faaliyetlerini hizmet alımı şeklinde gerçekleştiriyor

Ancak yurtdışında da aslında her laboratuvar da bu tür hizmetler yapılamıyor. Özellikle yeni dizileme sekanslama teknolojileri tüm genom ya da tüm ekzom analizlerinde Amerika’da bile hizmet alımı şeklinde uygulanıyor. O bakımdan bu konuya belki özel olarak değinmek gerekir. Bu alanda da bir taraftan tanı için kullanılacak bazı genetik testlerin fiyatlandırılmasında mutlaka bir revizyona gidilmesi gerektiği kanaatindeyim.

Tanı ve tedavide yüzde 90’ın üzerinde dışa bağımlılık konusunun üzerinde hassasiyetle durulmalı

Yine bu toplantının gerekçesini oluşturan hem tanı hem de tedavide yüzde 90’ın üzerinde dışa bağımlılık konusunun hassasiyetle üzerinde durulması ve bu tür testlerin, testler için gerekli olan reaktiflerin yerli üreticiler tarafından Türkiye’de sağlıklı şekilde üretilip ticarileştirilmesinin önü açılmalı.

Moderatör: Özellikle tanı maliyetleri ile ilgili Genel Müdürlüğümüz ve SGK arasında devam eden bir süreç var. Whole Exome Sequencing (WES- Tüm ekzom sekanslama) ve whole genom sekanslama (WGS-Tüm Genom sekanslama) şu an için Türkiye’de karşılanması zor gibi olsa da araştırma amaçlı belki ödeme imkanları doğabilir. Tanı amaçlı klinik ekzom ve whole exome sekanslama için girişimimiz var. Genel Müdürlüğümüz ve SGK ile bu konuda iki defa toplantı düzenledik. Birkaç ay içerisinde bir gelişme olacağını umut ve tahmin ediyoruz. Masanın diğer tarafı ile anlaşabilirsek o konudaki sıkıntıyı da gidermiş olacağız.



Prof. Dr. Demet Cansaran Duman

Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü

Yeni Nesil Tedavi Seçenekleri ve Moleküler Tanı Hizmetleri

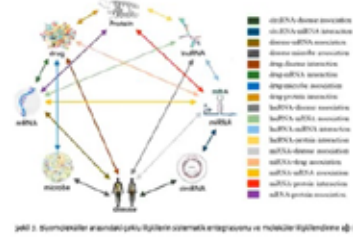
Terapötik bir alan olarak onkoloji ilaç şirketleri ve endüstriyel sektörlerde en rekabetçi alanlar arasındadır. Verimli bir Ar-Ge operasyonu ile sürekli inovasyonun bir araya getirilmesi ile elde edilebilecek bir organizasyon ölçeği gerektirir. Başka bir deyişle en iyi bilim tek başına gerçekleşmez. Burada hem devlet hem akademi hem de endüstriyel temsilciler olarak mutlaka Ar-Ge süreçlerini ve sürekli devam eden inovasyon yeniliklerini devam eder şekilde ilerletmemiz gerekiyor.

Küçük moleküllerin koruyucu anti-kanser özelliğine sahip olması ve şu andaki anti-kanser ilaçlarının yüzde 60'ını oluşturuyor olması küçük molekülleri oldukça önemli kılmakta. Daha düşük sitotoksik etkiye sahip olmaları ve kemoterapik ilaçlarla birlikte hastaya sunulmaları nedeni ile önemleri her geçen gün artıyor.

Son yıllarda literatürde baktığımızda kanser ya da diğer hastalıklarda altta yatan moleküler mekanizmayı belirlemek, bunları tanımak, erken şekilde ortaya çıkarmak ve teşhis edebilmek için yeni biyobelirteçlerin üzerine yoğunlaşmak araştırmaların odak noktasını oluşturuyor. Burada dikkatinizi çekmek istediğim nokta erken teşhis ve tedavide kişisel tedavi dediğimiz yollara baş vurulması.

Kanser gen tedavisi gibi hedefe yönelik tedaviler, çeşitli malignite türleri için tedavilerin bileşenleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Gen terapisi, immünoterapi ve RNA interferans (RNAi) tedavisi dahil olmak üzere

Son yıllarda ki araştırmalar, kanser hastalığının altında yatan **moleküler mekanizmayı** bulmak ve kanseri erken bir aşamada taramak ve teşhis etmek için yeni **biyobelirteçler** aramak üzerine odaklanmıştır.



kanser gen terapisi için çok sayıda yaklaşım kullanılmakta ve geliştirilmektedir. Ülke olarak bu alanda öne çıkan çalışmaları devam etmemiz gerektiğine inanmaktayım.

Antikanser ajanların belirtilen hedeflere, genellikle bu bileşenleri kapsülleyen ve bunları esas olarak tümör bölgelerindeki malign hücrelere ileten biyolojik araçlara iletilmesi gerekir. Hücresel vektörler, antikanser ajanları, küçük moleküllü ilaçlar, proteinler, nanopartiküller, onkolitik virüsler, spesifik genler ve RNAi molekülleri vermek için daha umut verici araçlardır.

En iyi bilim tek başına gerçekleşmez.

Son çalışmalarda, ENCODE projesi de dahil olmak üzere genom çapında farklı yöntemler birleştirildi ve çoğu memeli genomunun transkripsiyonunu buldu ve sadece yaklaşık yüzde 1.5'i protein kodlayan genleri temsil etti.

Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar), onları miRNA, tRNA ve rRNA gibi küçük kodlamayan RNA'lardan ayıran, 200'den fazla nükleotid uzunluğunda kopyalanmış bir RNA sınıfına aittir. Uzun kodlamayan RNA'lar özellikle ön plana çıkmış durumdadır.

lncRNA'ların, epigenetik, transkripsiyonel veya transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu düzenlemek için kromatik modifikasyonu, transkripsiyonel müdahale, transkripsiyonel aktivasyon ve tümörle ilgili gen aktivasyonunun düzenlenmesi gibi düzenleyici süreçlere katıldığını ortaya koymuştur.

Son yıllarda farklı insan kanserlerindeki lncRNA'ların hastalıkların ilerlemesini temsil ettiğini ve tanı ve prognozu tahmin etmek için kullanılabileceği gösterilmiştir.

İlaç araştırmalarında farmakogenomik, farmakotranskriptomik ve farmakoproteomik uygulamalar

Kanser hastasından alınan tümör numuneleri için tek hücreli RNA dizi analizi gerçekleştirilmesi bir diğer önemli yaklaşımdır. Yeni nesil dizileme ve SNP gibi analizler ve Proteon analizleri ve RNA dizi analizi alanında ülkemiz adına önemli stratejiler geliştirmeliyiz.

Mezenkimal kök hücrelerden üretilen eksozomlar ve bunlara dayalı tanı ve tedavide kullanılan yöntemler; özellikle son yıllarda yapay zeka (AI) uygulamaları ile kanser alt tiplerinin tanısal sınıflandırması için AI tanımlı protein bazlı biyobelirteç panellerinin geliştirilmesi son yıllarda önemi anlaşılan ve öne çıkan alanlardır. Yapay zeka alanındaki uzman kişilerden destek alarak bu alandaki ilerlemeyle birlikte orijinal molekülleri çok kısa sürede belirleyip tedavi konusunda ön plana çıkabileceğimizi düşünüyorum.

Hastalıkların tedavi ve tanı sürecine geçilmeden önce demografik ve sosyoekonomik profilin belirlenmesi tanı ve teşhiste etkili olacaktır.

Son yıllarda dünyanın odaklandığı nokta yapay hücreler. Yapay hücrelerin eldesi ile birçok çalışma tanı ve tedavide hız sağlayacak araştırmalardır.

Mezenkimal kök hücrelerden üretilen eksozomlar

Mezenkimal kök hücreler (MSC'ler), kanser tedavisi için umut verici kaynaklar olarak bilinir ve kanser gen tedavisinde araçlar olarak kullanılabilir.

MSC'den üretilen eksozomlar, MSC tabanlı hücre tedavisine yeni alternatifler olarak bilinen MSC'lerin terapötik işlevlerinde merkezi araçlardır.

MSC'den üretilen eksozomlar, MSC'lerin transplant tedavisine kıyasla daha yüksek güvenlik ve depolama, taşıma ve uygulama için daha fazla stabilite ve kolaylık gibi avantajlar gösterir.

Modifiye edilmiş MSC'den üretilmiş eksozomlar, kemoterapötik ilaçlar, miRNA'lar, anti-miRNA'lar, spesifik siRNA'lar ve mRNA'lar dahil olmak üzere çeşitli terapötik moleküllerin verilmesi yoluyla kanser gelişiminin ve ilerlemesinin baskılanmasında rol oynar.

Eksozomlar, nano ilaçlar, fonksiyonel proteinler, mRNA'lar ve mikroRNA'lar (miRNA'lar) gibi çeşitli molekülleri taşıma kabiliyetine sahip nano boyutlu veziküllerdir.

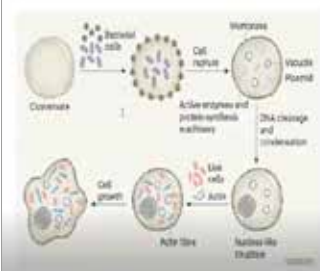
Sharma, P., Dey, S., Ghosh, K. et al. (2020) Exosomes derived from MSCs: A potential tool for cancer therapy. *Journal of Cellular Biochemistry* 123:1-10. <https://doi.org/10.1002/jcb.24812>

Kişiyeye özel tedavide kanser aşılarda da bu yolu izleyerek yapılabilecek çok iş olduğu ortadadır. Kan testi yoluyla tümör mutasyon yükünün değerlendirilmesi, hangi hastaların immünoterapiden en fazla fayda göreceğini belirlemeye yardımcı olabilmektedir. Temel ve transkripsiyonel kanser araştırmalarında büyük veri analizleri, veri kütüphanemizin regüle edilerek düzenlenmesi ve kanser heterojenitesini belirlemek amaçlı hücrel barkodlama yöntemlerinin kullanılması ile tanı ve teşhiste kullanılabilmesi konularının altını da çizmek isterim.

Bu komisyonunda farklı meslek gruplarından kişilerin olması gruba güç katacaktır. Farklı disiplinlerden gelen farklı

YAPAY HÜCRELER

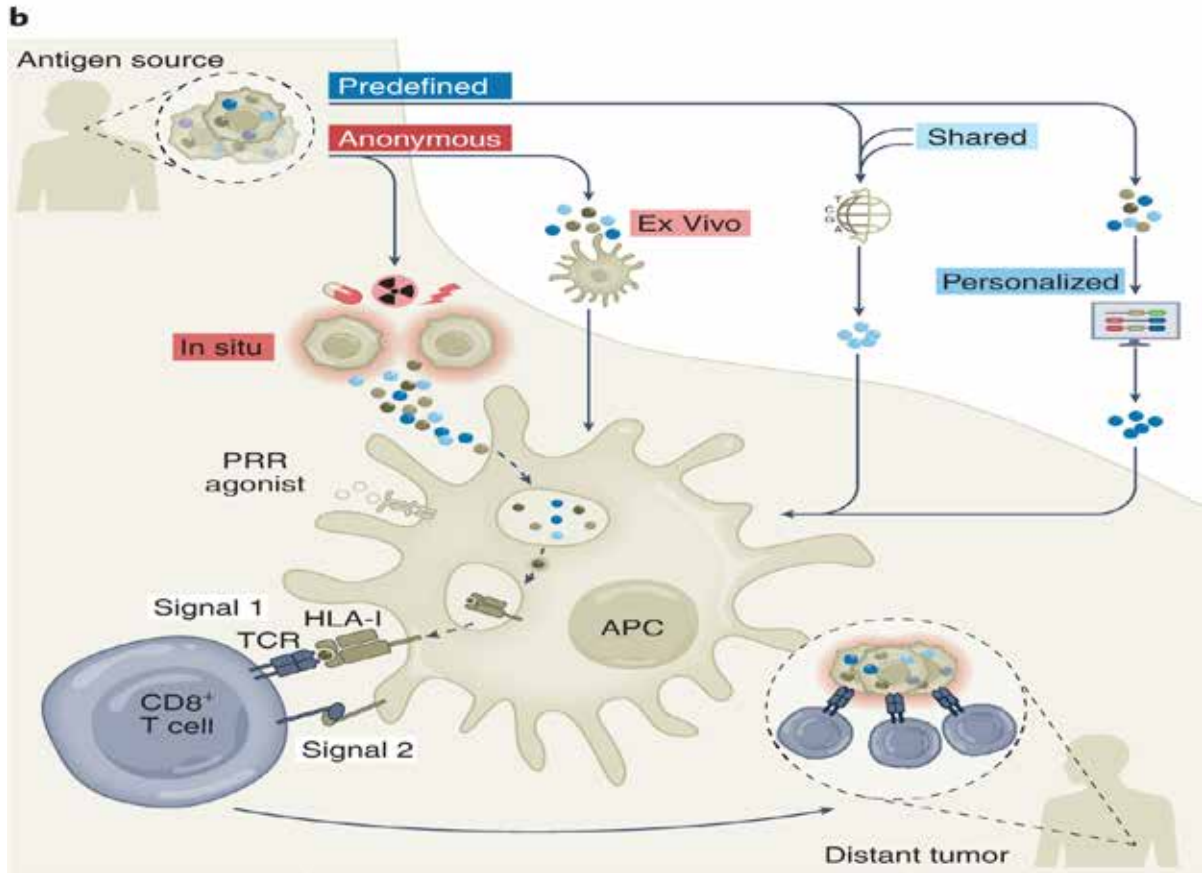
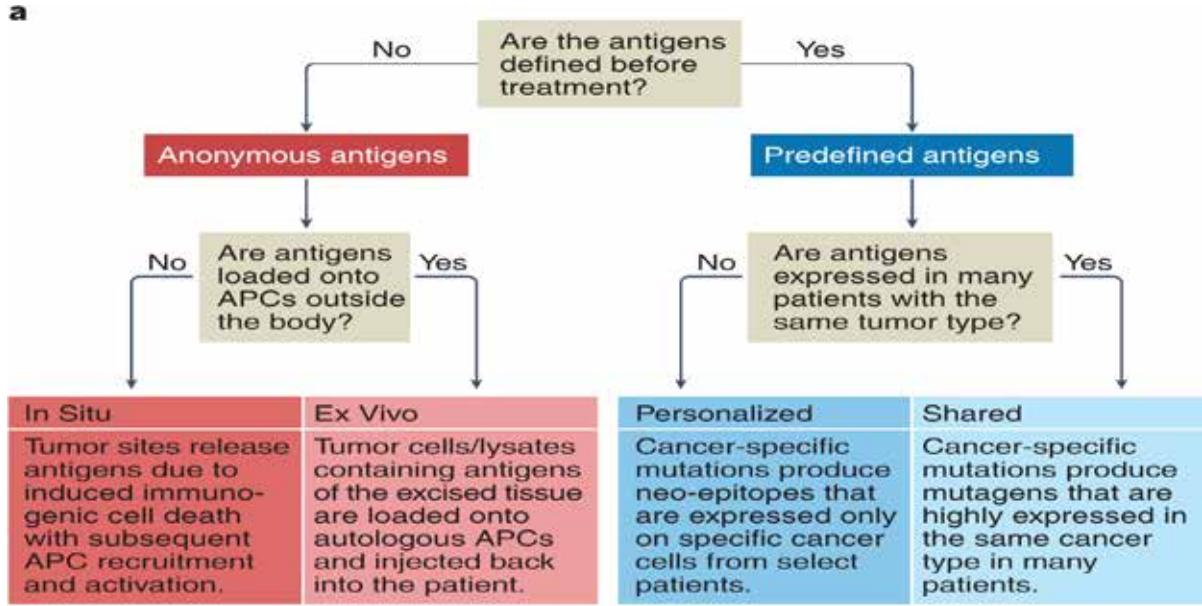
Son yıllarda çalışmalar yapay hücre geliştirmeye odaklansa da test tüpünden gerçekten canlı bir sistem henüz ortaya çıkmamıştır ancak çalışmalara büyük bir hızla ilerlemektedir.



bakış açıları ile ülkemizi daha ileri noktaya taşıyabiliriz. Tanı ve tedavide devletin desteği çok önemli. Yapılan önemli işlerin devletin desteği ile halka sunulması noktasında, SGK'ya kadar kapsayacak süreçte destek çok önem taşıyor. Ayrıca referans kuruluşların ülkemizde hem tanı hem tedavide kontrol noktalarında öncü olmalarını önermekteyim.

Moderatör: Farklı katılımcılar konusunda bilgilendirmek amacıyla belirtmek isterim ki bu bir ön toplantıdır. İlerleyen süreçlerde multidisipliner bir yaklaşımla farklı alanlar ve uzmanlık dallarında kariyer yapmış hocalarımızı da davet ediyor olacağız.

KANSER AŞILARI



a- Dört aşı tipinin şeması

b- Ortak ve kişiselleştirilmiş dört aşı tipinin sınıflandırılması



Doç. Dr. Berrin Erdağ

İstanbul Aydın Üniversitesi Temel Tıp Bölümü
Tıbbi Biyoloji anabilim Dalı Başkanı

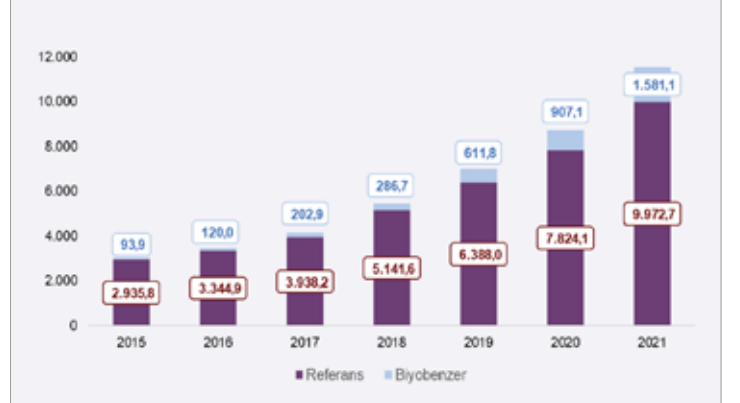
Stratejik Eylem Planında Dikkate Alınması Açısından Kritik Noktalar

Pandemi döneminde biyoteknolojik ilaçların önemi daha net anlaşıldı. Ülke olarak nasıl kendi İHA'larımızı yapabiliyorsak geleceğimizin sürdürülebilir olarak korunabilmesi açısından ilaçların, aşıların, tanı sistemlerinin yerleşmesi ve yerli olarak üretilmesi son derece önemli. Bu hedefe hızlı bir şekilde ulaşabilmek için sadece özel sektörün değil devletin de bu konudaki kararlılığı önemli. Bu çalıştayın yapıyor olması bu kararlılığın bir göstergesidir.

Biz neredeyiz, mevcut durumumuz nedir?

Dünya ilaç pazarına baktığımız zaman görüyoruz ki 1.3 Trilyon Dolarlık bir meblağdan bahsediyoruz. Ülkemizde ise bu durum 61.7 Milyar TL civarında bir bütçedir ki dünyanın 19 sırasında yer almamıza sebep oluyor. Referans ilaçlar yaklaşık yüzde 28'lik bir meblağ tutuyor. Bunun da 10 Milyar TL olduğunu görüyoruz. Devletimiz TÜBİTAK vasıtası ile 2014 yılından itibaren biyobenzer ilaçlarla ilgili süreci hızlandırmış ve bu konuda kamu, sanayi, üniversite birliktelikleri ile de güzel projeler gerçekleştirmiş durumdadır. Ancak şu anda biyobenzer ilaçların yine ülkemizde bir katkısı var, kullanım oranları

Değer Bazında Biyoteknolojik İlaç Pazarı (Milyar TL)



Mevcut Durum

- Dünya ilaç pazarı 2021 yılında 1,3 trilyon dolara ulaşmıştır.
- Türkiye ilaç pazarı 2021'de değerinde 61,7 milyar TL hacmi ile dünyada 19.sırada
- Biyoteknolojik ilaçlar, 2021'de 11,6 milyar TL
- Referans biyoteknolojik ilaçlar bu dönemde %27,5 artış göstererek 10 milyar TL
- Biyobenzer ilaçlar ise aynı dönemde %74,3 artarak 1,6 milyar TL'ye ulaşmıştır.

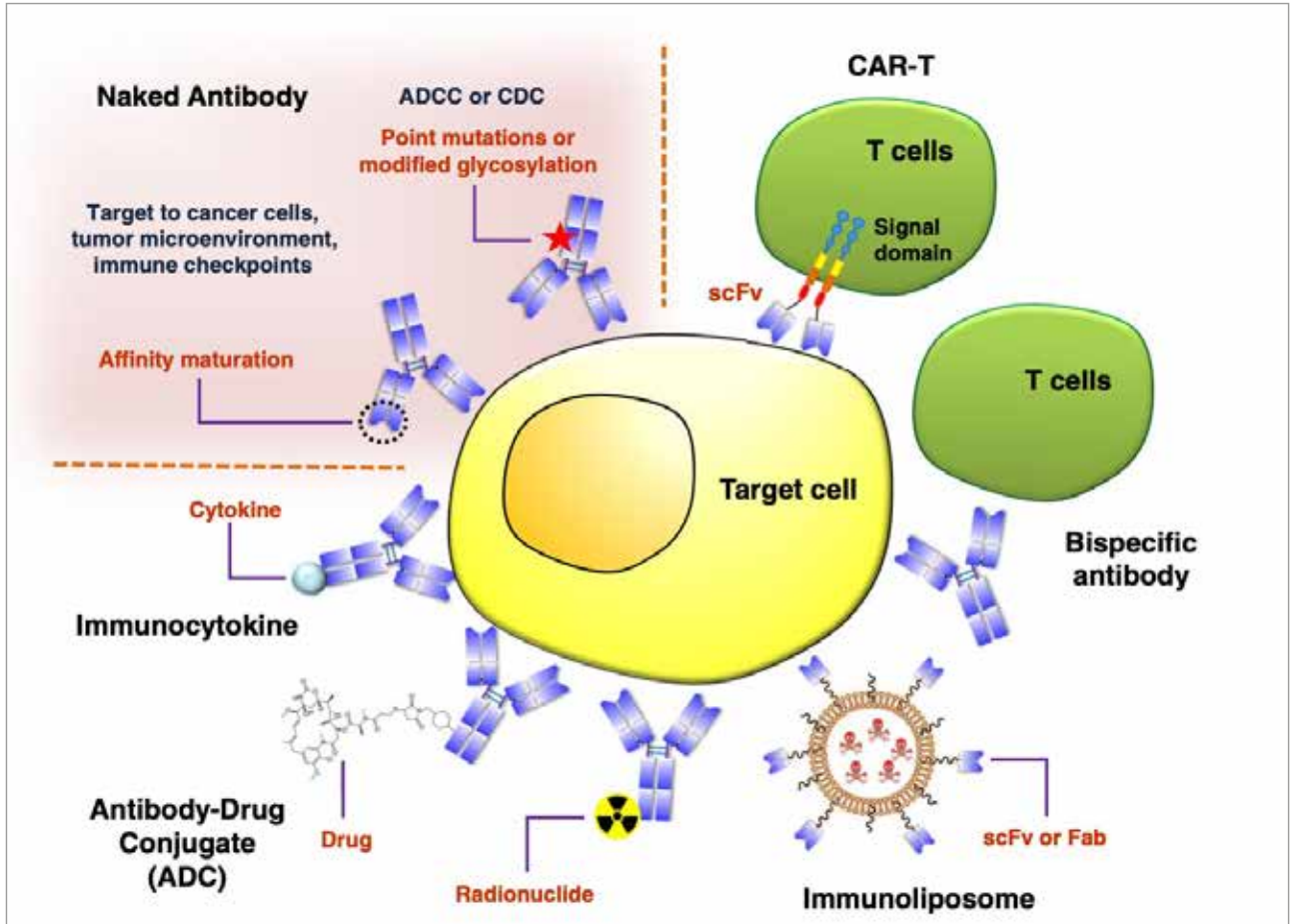
arttı. Bu da 1.6 milyar TL. Bu İEİS'in 2021 kayıtlarında yer alıyor. Bu meblağların tamamına baktığımızda Türkiye aslında biyoteknolojik ilaçta alıcı rolündedir. Yani öncü, yaratıcı düzeyine henüz geçmemiş durumdadır. Sürdürülebilirlik açısından baktığımızda yaklaşık kg başına 1 milyon dolar ödediğimiz bir ilaç platformu ne kadar sürdürülebilir? Bu ilaçları, kalkınma olarak dünyadaki gelişmeleri takip ederken sürdürülebilir olarak kendi içimizde, ülkemizde üretmemiz gerekiyor. Bunlarla ilgili net döviz kaybını önleyebilmek adına sadece biyobenzer değil kendi orijinal moleküllerimizle geliştirilecek bir platformu oluşturmamız gerekiyor.

Geçmiş dönemlerde “orijinal ilaç geliştirilmesi zordur, biyobenzerlerle bunlara başlayalım” deniliyordu. Buna katılmıyorum.

Artık 2050 yılını konuşuyoruz. Eğer siz bu masada öncü ve söz sahibi olmak istiyorsanız bugün için belki size zor gibi görünse de gelecekteki ülkelerle aynı masada oturabilmek için orijinal molekül geliştirme

çalışmaları son derece önemli. Bu çalışmalarımızı TÜBİTAK kapsamındaki çalışma ve deneyimlerimizde hedeflerimiz kanser tedavisine yönelik, özellikle damarlanmayı durdurucu blokan rekombinant antikor ve peptit yapıların geliştirilmesiydi. Devlet aslında bu konuda odaklı. Bu çalışmalara 2000 yılında TÜBİTAK projesi ile yürüttüğümüz çalışmalarla patentleri sağladık. Gerek Amerika gerek Kuzey Kore gerekse de Çin Halk Cumhuriyetlerinde rekombinant antikor yapımız patentlenmiş durumda. Bunlar bir ön çalışmalar gibi gözükse de ülkemiz adına yasal olarak uluslararası arenada görünmüş olmanın bir öncü çalışmaları gibidir.

Biyoteknolojik ilaçlardaki bu çalışmalar alternatif ulaşımın yanı sıra hastanın ilaca kolay ulaşmasını sağlayabildiği gibi şu andaki güncel teknolojilerde de bize çeşitli daha odaklı, daha yan etkisi az, daha iyi tedavilere ulaşabilmemizi sağlıyor. Faj gösterim teknolojisini, rekombinant antikor yapılarının ve peptit yapıların üretiminde kullanılan temel teknolojiyi ülkemiz 1990 yılından beri efektif olarak kullanmaya



çalışmaktadır. Dünya şu anda bu platformları kullanıyor. Nasıl hücrelerimiz kendi enerjilerini korumak adına daha minimize, daha küçük yapıları tercih ediyorsa -eskiden gen, protein diyorduk- Human Genom Projesi ile birlikte artık yüz bin tane gen yapımızın olmadığını gördük.

Bu teknoloji rekombinant antikor yapıların DNA'ya ulaşım bir mühendislikle farklı özellikleri katabilme yetkisinin sağlayan bilim insanlarımıza bir moleküle İsviçre çakısı gibi farklı özellikte, farklı hedefleri tanıyabilme olasılıklarını sunmayı gösterdi. Bunlardan günümüze uyarlanmış şekillerinden biri kendi hücrelerinden yola çıkarak daha sonra kendi aşılarnı oluşturabilen teknolojidir. Sadece kanser ya da nadir hastalıklar değil farklı platformlarda da kullanabilecek bu rekombinant yapılara yönelik yaklaşımlar gelecekte de farklı alanlarda kullanıma sahip olacak.

mRNA aşılarnında da durum benzer şekilde. mRNA aşılarnına geldiğimiz zaman belli bir tümör hücrelerinde belli antijenin üretimini sağlarken bu mRNA'ları yapacak kürelere yönlendiricilerin kullanılmaları ile daha efektif olarak hücrelere doğru gidişatına yönelik yaklaşımları yurtdışında görüyoruz.

Nanopartiküller sadece bir antikor yapısı ya da peptid yapısı, küçük moleküllerin kullanma yapılarını farklı fonksiyonlarının da bir arada kullanılacağı platformlar bizim için bir kullanım şekli olarak geliyor. Biz bunları istediğimiz kadar üretmeye çalışalım ya da ülkemize gelen yeni ilaçların tanımlarnını yapalım ama bunları mutlaka içselleştirmemiz lazım. Bu içselleştirme toplumun bilinçlendirilmesi yönünde adımlardır. Kendine kullanılan çikan moleküllerin de güvenilir olduğunun tespit edileceği otoritelerde altyapıların hazır olması gerekiyor.

Küçük moleküllerden bahsederken şu anda yurtdışındaki yaklaşımlardan biri olarak sadece yüzey markerları değil artık tek bir antikor yapısı farklı hedeflere yönelir, yani multivalent, bivalentlerden bahsediliyor ama şu anda sadece yüzey yapılarına karşı değil artık bunların daha küçük yani hücre içine entegre olabilecek, onun içinde bu sinyal odaklarını, belki belli bir sinyal odağını durdurup daha farklı kanser türlerinde de kullanabilecek ilaç modellerinde de yani küçük moleküllere dayalı ilaç modelleri de son derece mümkün. Tabi ki radyoaktif olarak işaretlilerden, çeşitli enzim işaretlilerden bahsetmiyorum. Hedefe yönelik biyokonjuge antikor ve peptid yapılar ile gelecek tedavi yaklaşımlarda ağırlık kazanacaktır.

Burada sadece bu araçları geliştirecek oyuncular arasında yer almamız ülkemiz açısından son derece önemli.

Türkiye yüzyılında sağlık alanında da hep birlikte başarmak ve başarıyı sürdürülebilir kılmak adına üniversite, kamu, sanayi işbirliğinin kuvvetlendirilmesine yönelik kararlılığımız devam etmeli.

Bu noktada inovasyonun desteklenmesi, inovasyonların hayata geçirilebilmesi için, risk sermayesine dayalı süreçlerin geliştirilmesi, nitelikli personelin olması, örn. ilaç sanayisine yönelik biyoteknoloji yüksek lisans programlarının arttırılması cihaz altyapımızın bunlara yönelik olarak iyice kuvvetlendirilmesi lazım. Bu aşamada İleri teknoloji cihazların her kurumda ayrıca bulunmasını değil mevcut olan cihazların paydaşlarla verimli kullanılmalarına özen göstermeliyiz.



Prof. Dr. Işıl Aksan Kurnaz

Gebze Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü
Kurucu-Araştırmadan Sorumlu Rektör Yardımcısı

Dışa Bağımlılığı Azaltmak İçin Teknoloji ve Cihaz Üretimine de Odaklanmalıyız

Stratejik eylem planında dikkate alınması açısından kritik birkaç noktayı vurgulamak isterim. Dışa bağımlılığı azaltmak birinci hedefimiz ise burada haliyle Sağlık Bakanlığı penceresinden bakıyoruz ama pek çok ekosistem elemanın birlikte düşünülmesi gerekiyor. Çünkü bunun için de farklı üretim teknolojilerinin, cihazların bir arada düşünülmesi lazım. Dolayısıyla konunun içine belki yurtdışından cihaz almayı kendi üretimimizi yapmamız da giriyor.

Genelde birtakım platformlar, çağrılar olduğu zaman herkesin aklına yeni bina yapmak, yeni merkezler kurmak, yeni teknoloji cihazları almak gelir ama biz belki mevcut altyapının verimli kullanılmasının daha ön planda olması gerektiğini düşünüyoruz. Çünkü Türkiye olarak da ülkemizin çok rahat olmadığı bir dönemdeyiz, global olarak da dünya genelinde ekonomi çok çok rahat değil. Dolayısıyla artık çok fazla yeni altyapı kurgulamak değil, mevcutları daha verimli hale getirme konusu üzerinden gidilmesi daha mantıklı olabilir. Covid 19 platformu bu bağlamda çok iyi bir ders oldu. Çünkü herkes hızlı bir şekilde olan altyapıyı, insan gücünü en efektif nasıl kullanabilirim üstüne yoğunlaştı ve çok güzel sonuçlar çıktı. Buradan belki devam etmekte fayda var. Moonshot

projeler mutlaka önemli. Biyobenzerleri yaparken kendi orijinal ilaçlarımızı, orijinal yaklaşımlarımızı mutlaka düşünmek gerekli. Bize gönderilen sunumun içinde yer alan alanlar arasında bizim için kritik olabilecekler küçük moleküler, RNA terapötikler, DNA RNA aşılar, IVD sektöründe de akıllı sensörler, canlı sensörler ve nanotip zaten Avrupa Birliği'nin ve Amerika'nın da gündeminde. Onların ön plana çıkması bu moonshot kapsamında önemli olabilir. Ancak bunların yanı sıra basit reaktiflerin üretimleri de önemli. Kritik bazı cihazların üretimi de önemli. Ancak bunlar orijinal, özgün, yeni teknoloji, yenilikçi projeler değil. Dolayısı ile belki orada bir proje ayrıştırması da gerekli. Yani orijinal, özgün projeler ve basit reaktiflerin yerli üretimine yönelik ayrıştırma gerekebilir. Çünkü burada hem firmalar hem hocalar özgün değer kısmını yazarken çok ciddi zorlanıyorlar ama bu gerçekten kritik bir nokta. Bazı şeylerin maliyetinin dışa bağımlılık açısından düşünülmesi gerektiğinde basit reaktiflerin üretim ya da basit plastiklerin üretimi gibi konular da çok önemli. Dolayısıyla tüm projeler de mutlaka bir teknolojik yenilik ve özgünlük aramanın doğru olmadığını düşünüyoruz ama burada çağrı bazlı belki düşünebilir.

Disiplinler arası takımlar kesinlikle önemli. Özellikle bu basit reaktifler dediğiniz zaman belki biyo-ekonomi ile beraber düşünülüp kurgulanması lazım. Belki gıda sektörünün bir çıktısı burada bir girdi olabilir. Dolayısıyla yatayda bir kooperasyon, bir koordinasyon olması da gerekebilir. 'Return of investment' yatırımcıların ve sanayicilerin en kritik parametrelerinden bir tanesi. Bu artık bizim de bu noktadan sonra ön planda olması gereken değerlerimizden... Geçmiş yıllarda kimlere, ne kadar destek verildi ve bunlardan ne kadar çıktı belirlenebilirse böylelikle belki verimli ekiplerin bir araya getirilip daha hızlı, atak projeler yapması da sağlanabilir.

Biyobenzer mesela çok ön planda idi. Kesinlikle önemli. Bu treni yakalamak lazım. İyi adımlar atmamıza rağmen pratikte kullanılabilir ürün çıktısı olarak baktığımız zaman belki geç bile kaldık. Ancak onun yanı sıra özgün ilaçlara da odaklanmazsak yine bir biyobenzerde tıkanır kalırız. Hayatımıza bambaşka teknolojiler girer. Yine dışa bağımlı olmaya devam ederiz. O kısıncı da kırmaya çalışmak gerekir.

Kanser ve Nadir Hastalıkların Tanı ve Tedavi Sürecinde Stratejik Yol Haritası

Stratejik Öncelikler

- Biyobenzerler yanısıra Biobetter ve yenilikçi özgün ilaçlar
- Küçük moleküler RNA terapötikler
- Tanı sektörü klasik IVD kitler / cihazları yanısıra akıllı sensörler canlı sensörler sentetik biyolojik

Dışa Bağımlılığı Azaltma Stratejileri

- Moonshot projeler önemli ancak biyoreaktifler hammaddeler plastik sarflar cihazlar vs de maliyet açısından kritik Bakanlıklar arası koordinasyon çok önemli
- Bu bakımdan sürdürülebilirlik kritik biyoekonomi yol haritasıyla örtüşen noktalar olacaktır bir sektörün çıktısı atık ya da artığı bir diğer sektörün girdisi olabilir koordinasyon önemli
- Disiplinler arası yaklaşımı önemli sağlık alanı da olsa işin içine üretim hedefi giriyor ise farklı yetkinlikler birlikte değerlendirilmeli ve ekip olarak çalışılmalı

Performans Değerlendirmeleri

- Yeni yatırımlar Return of Investment mantığı çerçevesinde değerlendirilmeli önceki performans ve ürün çıktıları göz önüne alınmalı çok fazla yeni bina cihaz vs değil mevcutların efektif kullanımı önceliklendirilmeli



Prof. Dr. Erem Bilensoy

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

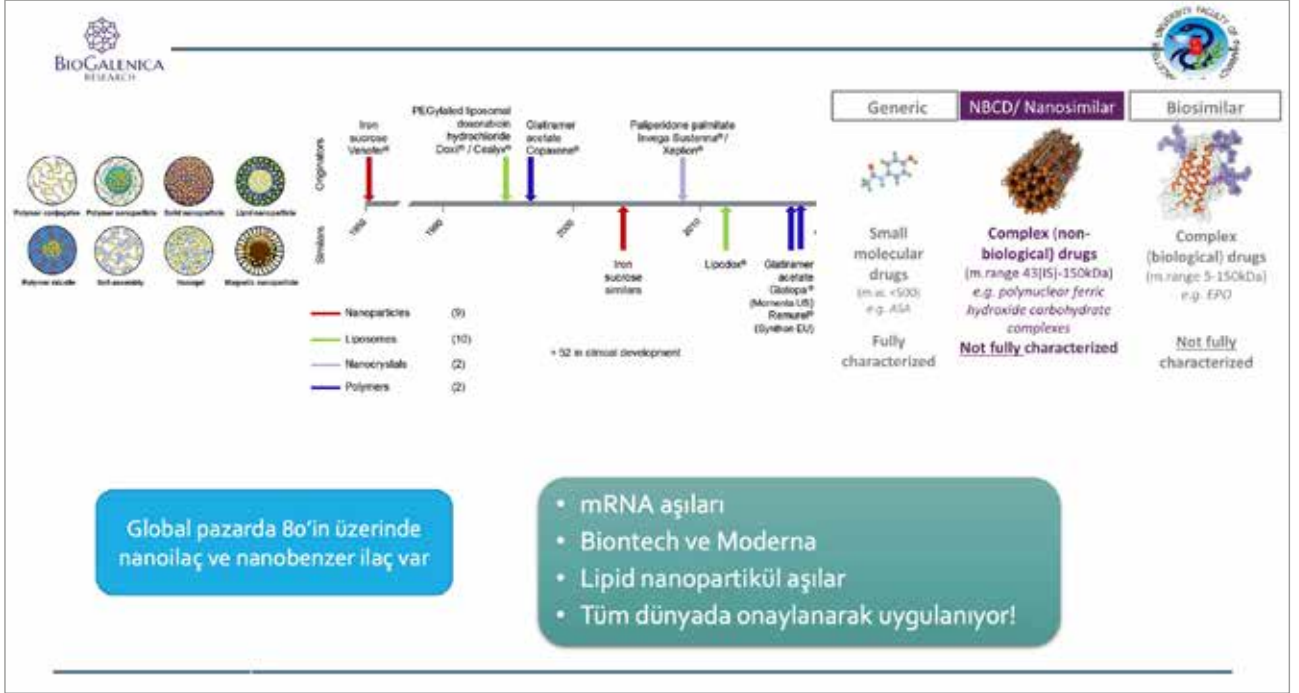
Nanoilaçlar, Hedefli Tedaviler, Non-Biyolojik Kompleks İlaçlar Türkiye’de ve Dünyada Son Durum

Nanoilaçlar ve ilaç dağıtım sistemleri ile printing/bask teknolojileri ve bunların ilaç üretiminde kullanımından bahsetmek istiyorum. Ağırıklı olarak kanser tedavisinde kullanımları ile ilgili tümöre hedefli nanopartiküllerle çalışıyorum.

Nanoteknolojik ilaçlar aslında çok da yeni değiller. İlk olarak 1950’de piyasaya çıkmışlar ve demir eksikliği tedavisinde iron sucrose venofer şeklinde bir demir sükröz olarak piyasaya çıkmışlar. Burada bir demir nanopartikül, çekirdek nanopartikül var ve bunun etrafında bunu stabilize eden ve yan etkilerini azaltan bir karbonhidrat kabuk var.

Daha sonra ilerleyen yıllarda lipozomlar piyasaya çıkmaya başlamış. Doxil, Cealyx gibi oxorubicin içeren lipozomlar. Yine hemen önce amphotericin b içeren Ambisome gibi lipozomal ürünler ilk olarak hastaların kullanımına sunulmuş. Sonrasında MS tedavisinde kullanılan Copaxone piyasaya çıkmış. Copaxone da aslında bir aminoasit kopolimer karışımı nano ölçekte bir ilaç. Dolayısıyla da konvansiyonlar ilaçlar gibi vücuda verildiğinde farmakokinetik profili ve vücuttaki dağılımı

beklenen şekilde olmayabiliyor. Çok daha farklı olabiliyor. Çünkü bunlar boyutları nedeniyle aslında vücuttaki enflamasyon noktalarına veya tümör noktalarına hedeflenmiş durumda olan ilaç tipleri. Bir süre sonra 2000’lerin başında bu demir karbonhidrat ilaçların benzerleri de piyasaya çıkmaya başladı. Ardından yine nanocrystal formunda mesela paliperidon palmitat gibi ilaçlar piyasaya çıkmaya başladı. 2012-13 yılında Doxilin nanobenzeri piyasaya çıktı. Sonrasında glatiramer asetatı Popaxone’un da nanobenzerleri piyasaya çıktı. Bu ilaçların çok büyük bir kısmı şu anda Türkiye’de kliniklerde çok aktif olarak kullanılmakta. Mesela kanser tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan abraxane var. İlk olarak meme kanseri tedavisinde piyasaya çıkmış ve sonrasında pankreas, akciğer gibi farklı kanser tiplerinde de onay almış olan bir ilaç. Bu da yine hedefle bir nanotaşıyıcı ile verilen paklitaksel aslında. Bunların benzerleri üzerinde de oldukça yoğun bir şekilde tüm dünya çalışıyor. Şu anda da global pazarda 80’in üzerinde nanoilaç ve nanobenzer olduğunu biliyoruz. Aslında uzun bir süre bu ilaçlar tam olarak sınıflandırılmadılar. Bildiğimiz küçük moleküller, bunlara, bunların eş değerlerini jenerik ilaç diyoruz.



Molekül ağırlıkları genellikle 500'ün altında, yapıları çok net bir şekilde biliniyor ve formüle edilerek hastaya veriliyor ve yapılan in vitro dissolüsyon çalışmaları ve biyodeşdeğerlik çalışmalarıyla referans ilaçla, orijinal ilaçla benzer plazma profili gösterdiği kanıtlanarak muadil ilaç olarak, SGK tarafından ödenerek hastalara ulaşabiliyor.

Bir de biyobenzerler var. Biyobenzerler de çok kompleks ilaçlar, oldukça büyük moleküller, tam olarak karakterize edilmeleri çok zor ve yapıları, özellikleri, vücuttaki etkinlik ve güvenilirlikleri de fazlasıyla üretim yöntemine ve başlangıç noktasında kullanılan, aslında ilk hücre bankasına ya da vektöre bağlı olan sistemdir. Nanobenzerler ve non-biyolojik kompleks ilaç dediğimiz bu nanoteknolojik ilaçlar aslında bu ikisinin ortasında bir noktada. Büyüklük açısından baktığımızda onlar da büyük moleküller. Çünkü 43000 Dalton ile 150000 Dalton arasında değişen molekül ağırlıkları var. Ağırlıklı olarak polimerik yapıda polisakkarit yapıda veya bazen de metal yapıda olabiliyorlar. Ancak bunlar da etkin madde ve bu etkin maddenin taşıyıcısıyla birlikte davrandıkları için tam olarak karakterize edilemiyorlar fakat biyobenzerlere göre çok önemli bir üstünlükleri var. Üretimleri çok daha ucuz. Karakterizasyonları ve regülasyonları da aslında biyobenzer ilaçlara göre tüm dünyada daha oturmuş durumda. Bununla ilgili örnekler de vereceğim fakat aslında nano teknolojik ilaçları hayatımızda çok daha aktif hale sokan belki son birkaç yıldır yaşadığımız pandemi.

Çünkü kullandığımız bu mRNA aşılarını stabilize etmek için katyonik lipid nanopartiküller kullanılır. Hem Biontech hem de Moderna'nın aşısı bu şekilde lipid nanopartiküllerle yapılır. Dolayısıyla da bunlar aslında çok büyük nüfuslar üzerinde denendi ve nano ilaçlarla ilgili belki olabilecek önyargılar da bu aşılarla fazlasıyla kırılmış durumda. Aslında düşündüğümüzde zaten nano teknolojik ürünler gıda sektöründe, kozmetik sektöründe, yani günlük kullanımınıza girmiş olan sektörlerde çok daha yaygın olarak kullanılıyor. Bunlarla ilgili regülasyonlar daha oturmuş durumda fakat tabii ki ilaçtaki kullanım çok daha toplum güvenliği açısından önemli olduğu için burada daha temkinli adımlar atılarak dünya bu yönde ilerliyor. Burada Türkiye'nin aktif olması, bu ürünleri geliştirebilir olması, bu ürünleri kendi pazarında kullanmanın yanı sıra regüle pazarlara özellikle ihraç edebilir olması ülkemiz açısından çok büyük bir kazanım. Dolayısıyla nanoteknolojik ilaçlar konusunda ben özellikle üzerinde durmak istiyorum. Nanoteknolojik ilaçlar geniş bir grup. Bu alanda polimer ilaç konjugatları var. Polimerik nanopartiküller, katı nanopartiküller, lipid manyetik nanopartiküller, nanojeller, nanokristaller gibi geniş bir aralıkta bir gruptan aslında bahsediyoruz.

Bu non-biyolojik kompleks ilaçlar, nano ilaçlar ağırlıklı olarak yetim ilaç statüsünde ruhsatlanabiliyorlar. Bu da yine aslında ilaç sektörü açısından çok büyük bir kazanım. Çünkü bunlar çok spesifik durumlarda hastayı



uygulandığı için, mesela her meme kanseri hastasına değil belli bir süre tedavi görüp arkasından relaks olmuş ya da x ve y tedavisinden sonuç alamayıp z tedavisinden sonuç almış hastalara uygulandığı için daha küçük gruplar için onay almış oluyor. Dolayısıyla da yetimi ilaç statüsünde girebiliyor ve bu da ilacın piyasaya çıkışını aslında çok daha kolay bir prosedüre bağlayabiliyor. Bu tip ilaçlar enjektabl yolla, oral yolla ya da mukozal yolla vücuda verildikleri zaman kan dolaşımında bir süre sonra bazı odak noktalarında birikmeye başlıyorlar. Bunların başında da lenf nodları, karaciğer, dalak ve böbrek gibi organlar, kalp ve eğer kan-beyin engelini açabiliyorsa beyinde birikme söz konusu. Dolayısıyla da aslında bu odak noktalarının hastalıklarında belki çok daha etkili olabiliyorlar.



Nano ilaçlar neden kanserde çok kullanılıyor?

Çünkü bunlar boyutları nedeniyle aslında EPR etkisi dediğimiz artan geçirgenlik ve tutulma etkisi dolayısıyla vücuttaki tümör ve enflamasyon noktalarına buradaki damar duvarlarının sızdıran olması sebebiyle damar duvarından dışarı sızarak, nanometre boyutundaki porlardan dışarı sızarak birikebiliyorlar ve zaten sadece boyutu nedeniyle hedeflenmiş ilaçlar oluyorlar. Buna ek olarak siz nanopartikülünüzün yüzeyini modifiye ederek kanser hücrelerini tanımasını, bu hücreye bağlanmasını ve taşıdığı kargoyu o hücrenin membranında veya eğer

hücrenin içine girebildiği ise hücrenin içinde serbest bırakmasını da sağlayabiliyorsunuz. Dolayısıyla gerçekten hücre içine ilacı taşımış oluyorsunuz. Bunun sağladığı en büyük avantaj da aslında sağlık ekonomisi yönünden oluyor. Çünkü kanser tedavisinde kemoterapinin tekrarlanan uygulamaları ile bazen tümörün çoğunlukla nüksetmesi, geri gelmesi, hastanın yaşadığı çok yoğun yan etkiler yaşanabiliyor. Dolayısıyla bu selektif antikanser etkinlik tedaviye bazen devam edememesi gibi durumların önüne geçiyor.

Dünya ilaç piyasasında hangi nano ilaç grupları var?

Nano ilaç gruplarını ve hangi ilaçları içerdiğini görebilmekteyiz. Nano partiküller nano ilaçlar var. Bunların başına Abraxan çekiyor. Kopakson da yine bu tarz bir ilaç. Lipozomal ilaçlar oldukça fazla sayıda var, çoğunlukla kansere karşı kullanılıyorlar. Doksorubisin, Daunorubicin, Amfoterisin, İrinotecan gibi lipozomal formülasyonlar var. Lipit nanopartiküller ağırlıklı olarak aşı teknolojilerinde kullanılıyorlar. Buradaki mRNA'yı stabil bir şekilde taşıyabilmek ve bunu lenf nodları yoluyla immün sistemi uyarma da kullanabilmek için. Nanokristal tipi sistemler var. Bunlar tablet veya süspansiyon formunda olabiliyorlar. Burada da etkin maddeler çok güçlendirilerek çözünürlüğü artırılıyor ve biyoyararlanımı düzeltilmiş oluyor. Bunlardan da yine Türkiye'de piyasada oldukça fazla sayıda var. Bir de demir karbonhidrat grubu

NBCD Ana ürün grupları Spesifik kılavuzu olanlar

2020 pazar payı 171 milyon USD
2030 itibariyle beklenen global pazar payı 380 milyon USD



Kozmetik ve diagnostikte kullanımı çok daha yaygın

- Demir karbonhidrat (Venofer, Ferinject)
- Glatiramer asetat (Copaxone)
- Lipozomal doksorubisin (Doxil/Caelyx) ve Amfoterisin B
- Paliperidon palmitat, nanokristal formunda enj. suspansiyon
- Nanopartiküle bağlı paklitaksel (Abraxane)
- Blok kopolimer miseller (Genexol)

var bunun değişik farklı karbonhidratlarla formüle edilmiş halleri söz konusu. Dünyada regülasyon aslında nano ilaçta bilimsel bazlı bir şekilde, sürekli değişen ve bilimi takip eden şekilde şekilleniyor. Nanoteknolojik ilaçlar da tek bir standart uygulama yok. Çoğunlukla bu tip ilaçlarda ürün grubuna spesifik kılavuzlar var. Sizin bu ilacı nasıl geliştireceğiniz, prelinik olarak ne yapacağınız, klinik olarak ne yapacağınız son derece detaylı bir şekilde bu kılavuzlarda belirlenmiş durumda. Bunlar da demir

karbonhidrat grubu için, Copaxone için var. FDA'nın kılavuzu var. Lipozomal Doksorubisin ve Amfoterisin B için var. Paliperidon palmitat, nanokristal ve Abraxane için var. FDA'nın kılavuzu var. Blok kopolimer miseller (Genexol) için var.

Nano ilaçlarla ilgili akademi, TİTCK ve ilaç sektörü olarak masanın üç ayağına da pazar payı açısından baktığımızda Pazar payı oldukça büyük. 2020 yılı Pazar

Nanoilaç Biyoeşdeğerlik Gereksinimleri

- EMA ve FDA kılavuzları incelenir. Bu kılavuzlar ışığında çalışmalar tasarlanır
- İn vitro BE gereksinimleri
- Non-klinik BE gereksinimleri (hayvan çalışması)

Farmakokinetik
Biyodağılım
- Klinik çalışma



payı 171 milyon dolar, 2030 itibariyle aşılı saymadan sadece terapötik ilaçları saydığımızda beklenen global Pazar payı 380 milyon dolar. Dolayısıyla da aslında katma değeri yüksek. Bir flakonun maliyeti oldukça fazla olan ilaçlardan bahsediyoruz. Bunların yerli üretilmesi ve yerli geliştirilmesi bu anlamda çok büyük bir kazanç.

Bu ilaçlar nasıl geliştiriliyor?

EMA ve FDA kılavuzlarını inceliyoruz ve bu doğrultuda çalışmaları tasarlıyoruz. Bu ilaçların tamamında in vitro biyoeşdeğerlik çalışmaları yapmak gerekiyor. Sadece bir biyoeşdeğerlik çalışmasıyla olay bitmiyor. Formülasyonlarının ve in vitro özelliklerinin hücre kültürü bazında ve diğer farklı in vitro analizler bazında birebir karşılaştırmada tam benzer olması gerekir. Bunun ardından non-klinik çalışmalara geçiyoruz. Bunlar hayvan çalışmaları. Hayvanda da hem farmakokinetik profil çıkarmak gerekiyor hem de yine tabii bunlar hedefli ve vücutta farklı dağılan sistemler olduğu için biyo-dağılım çalışması da yapmak gerekiyor. Sonrasında da klinik çalışmalara geçiyoruz ve klinik çalışmalar da ağırlıklı olarak tabii ki özellikle kanser tedavi söz konusu olduğunda sağlıklı gönüllü üzerinde değil, hastalar üzerinde yapıyor. Dolayısıyla da bu şekilde üç ayaklı bir çalışma sistemi var.

Regülasyonların gelişmesine baktığımızda EMA 2011'den itibaren değişik ürün grupları ile ilgili 6 farklı nano ilaç kılavuzu çıkarmış durumda.

Hemen onun arkasından FDA de aslında ilk başta temel tanımları yaptıktan sonra 2017 yılında ilaçta nanomalzemeleri tanımladı. FDA'nın nanomalzeme içeren ilaçlar için ürüne spesifik 12 farklı biyoeşdeğerlik kılavuzu var ve bu kılavuzu hangi çalışmaların, nasıl yapılması gerektiği ilaç sektörüne çok detaylı olarak veriliyor.

Nano ilaçların önemini biraz daha aktarabilmek için iki ürün üzerinde daha detaylı durmak gerekiyor. Doxil ilk geliştirilen nano ilaçlardan biri, PEG kaplı bir lipozom ve taşıdığı etkin madde de doksorubisin.

Nanoilaçlar Ruhsatlandırma Kılavuzları olan nanoilaçlar FDA

Click to add text

- Final Guidance
 - 1. Final Guidance for Industry - Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology
 - 2. Final Guidance for Industry - Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products
 - 3. Final Guidance for Industry - Assessing the Effects of Toxicity and Biocompatibility From Cell Culture, In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Studies on the Safety and Regulatory Status of Food Ingredients and Food Contact Substances, Including Food Ingredients that are Other Additives
 - 4. Final Guidance for Industry - Use of Nanomaterials in Food for Animals
- Draft Guidance
 - 1. Draft Guidance for Industry - Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanotechnology (2017)
- Nanomalzeme İçeren İlaçlar için 12 Özgün spesifik BE kılavuzu var



Doxil

Doksorubisin yüklü PEGile lipozom





Fig. 4. A cartoon of Doxil® = PEGylated nano (<100 nm) unilamellar liposome. It is based on cryo-TEM, SAXS, WAXS, DLS, compressibility, and doxorubicin absorbance and fluorescence [48,61,67,90].



ABD'de Doxil, Avrupa'da Caelyx

Referans ürünün üretiminde kısıtlama olması nedeniyle jenerik Lipodox (Sun Pharma, Hindistan) geçici olarak 2011'de onaylandı ve 2013'te FDA'den tam onay aldı.

AB'de Caelyx ile benzerliği kanıtlayamadı, EMA tarafından onaylanmadı

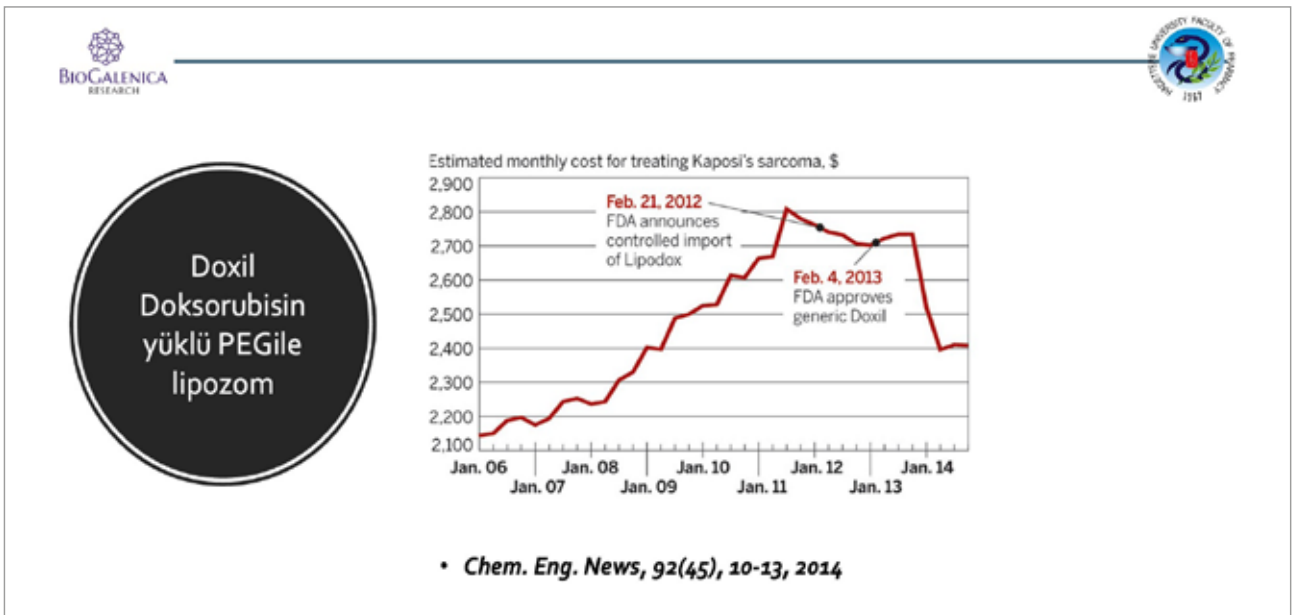


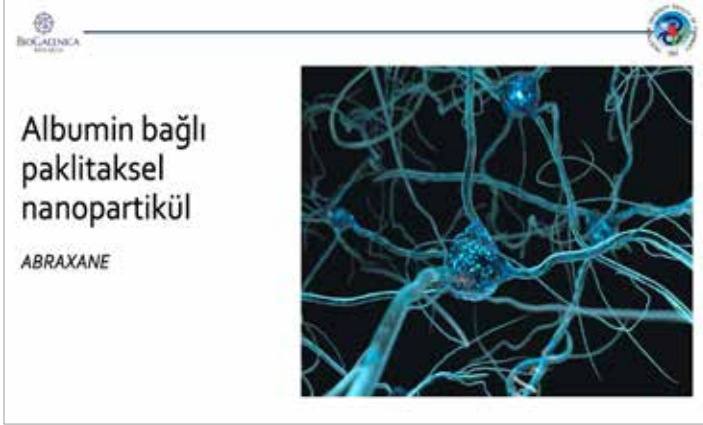


Görselde görüldüğü gibi ortadaki çekirdek noktasında doksorubisini taşıyor. Bunun etrafı çift tabaka ile kaplı ve en dışında da stabilize etmek için PEG zincirleri var. Amerika Birleşik Devletleri'nde Doxil ismi ile Türkiye'de ve Avrupa Birliği ülkelerinde de Caelyx ismiyle ruhsatlanmış durumu. Bir nokta sanırım 2010-2011 yılında Doxil ve Caelyx'te Pita line'da, üretimde bir sıkıntı oluyor. Kanser hastalarında kullanılan bilgiler piyasada hiçbir şekilde artık ulaşılamaz hale geliyor ve bu noktada FDA dünyadaki Doxil jeneriğini geliştirmekte olan firmalara bir

çağrı yapıyor ve “ürünlerinizi getirin, geçici olarak onay verebilirim” diyor. Bir Hint firması Sanpharma Lipodox'un Amerika'da klinik çalışma sonrasında hastalara sunuyor. 2013'te de FDA'dan tam onay alıyor. Aynı firma Avrupa Birliği'nde Caelyx ile benzer bir şekilde klinik çalışmayı yapıyor. Hatalı kurguladığı için sağlayamıyor ve Avrupa Birliği'nde onaylanmıyor.

Burada Doxil'in eş değeri Lipodox'un piyasaya çıkışının Kaposi Sarcoma tedavi maliyeti üzerindeki inanılmaz







keskin etkisini, 2013'teki kesin onaydan sonraki maliyeti görseldeki düşüş ivmesiyle görmektesiniz. Bu bizim ülkemiz için de hem maliyet hem de hastanın ilaca erişimi açısından geçerli.

Bu anlamda bahsetmek istediğim bir başka ürün ise Abraxane. Albümin bağlı paklitaksel nanopartikülü ve yine bir akademisyen firması Abraxis tarafından geliştirilmiş ve sonra dünyada Selcine tarafından piyasaya sunuluyor.

Aslında alternatif olduğu ürün Taxol. Paklitaksel'in kremoforla formüle edildiği ve kremofor nedeniyle ciddi yan etkilere sebep olduğu bir enjektabl formu. Onun yerine Abraxane çok daha düşük dozda aslında tedaviyi sağlayabiliyor ve bu şekilde onay alıyor.

Abraxane'in FDA'da çok detaylı bir kılavuzu var. In vitro, in vivo yapılacak olan testler fakat EMA'nın son zamanlarda yaptığı bir uygulama var. Abraxane'in da nano benzerleri üzerinde tüm dünya çalışıyor. Çünkü çok değerli bir ilaç. Burada Teva'nın Pazener ilacından bahsetme istiyorum. Pazener birebir Abraxane'in aynısı. Aynı dozda Paklitaksel'i, aynı şekilde albümin nanopartikülü içeriyor ve burada Teva herhangi bir klinik çalışma yani insan çalışması yapmadan sadece fizikokimyasal birebir karşılaştırma ile ve non-klinik hayvan çalışmasıyla 2019'da EMA'dan onay alıyor. 2021'de de Türkiye'de TITCK'dan aynı Paxey adı ile onaylanıyor. Abraxane patent koruması altında olduğu için şu anda Teva 2023'ü bekliyor. 2023'te tüm dünyada Abraxane nano benzerini piyasaya çıkaracak. Dolayısıyla her zaman bu biyobenzer ilaçlardaki ardışık klinik çalışmalar, hayvan çalışmaları ile pahalı olan ve hücreden gelen geliştirme işlemine bir alternatif olarak aslında nano ilaçlarda in vitro benzerlik ve non-klinik benzerlik gösterdiğimizde piyasaya çıkmanız da mümkün. Bu da aslında ülkemiz adına belki daha düşük bir maliyetle bu şekilde katma değeri yüksek olan ilaçları dünya pazarına buluşturma fırsatı verebilir.


Yapılan çalışmalar da farmakokinetik ve farmakodinamik çalışma. Çalışmalardan biri 77, diğeri de 20 hayvan üzerinde. Yani aslında baktığımız zaman üniversite açısından bu bizler için son derece basit bir çalışma.


Nanoilaçlar Ruhsatlandırma Kılavuzları olan nanoilaçlar FDA

"FDA Draft Guidance on Paclitaxel (Recommended Sept 2012) for Abraxane equivalence studies"


- 1- 100 mg/vial (260 mg/m² doz 30 dakikada uygulanmalı) BE çalışması için; tek doz, çapraz tasarım, ağılıkta, in vivo olarak kombinasyon tedavisinin metastatik hastalarda etkisinin görülmediği veya adjuvan kemoterapi sonrası 6 ay içinde relaps görülen hastalarda yapılır. Ölçümü yapılacak olan analizler: plazmada bağlı olmayan ve total paklitaksel. BE (90%CI) AUC ve Cmax üzerinden bağlı olmayan ve toplam paklitaksel için incelenir
- 2- In vitro partikül büyüklüğü dağılımı: in vitro BE çalışması test ve referans ürün için en az 3 lotta, 100 mg/vial, Ölçülecek parametreler: D10, D50 and D90. BE 95%CI: D50 ve span (D90-D10/D50) veya polidispersite indeksi parametreleri ile değerlendirilir.
- 3- In vivo testten vazgeçme: uygulanamaz
- 4- Başvuru sahiplerinin in vitro salımı karakterize eden yöntemler geliştirmesi önerilir.



BIOGALENICA
RESEARCH



UNIVERSITY FACULTY OF
MEDICINE
1951



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.

28 February 2019
EMA/2022/12/2019
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

EMA yaklaşımı- Pazenir örneği

Pazenir 2019'da jenerik olarak onaylandı. 2021'de Türkiye'de de Albipaxel adıyla ruhsat aldı. Patent koruması nedeniyle 2023'te piyasaya çıkacak.

Pazenir (Teva): 5 mg/mL paklitaksel içeren infüzyonluk toz dispersiyon

Referans ilaç: Abraxane (Celgene)

HSA nanopartiküller: Vucutta dilusyonla albumin-paklitaksel kompleksine dönüşür

Endikasyon: Meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, pankreas kanserin (Yetim ilaç)

Yapılan çalışmalar;

1- Fizikokimyasal karşılaştırma (Q1, Q2, in vitro özellikler)

2- Non-klinik karşılaştırma:


*2215-003 kodlu çalışma: Tümör içermeyen sıçanlarda 40L ölçekli üretim batchi ile ABD ve AB pazarından Abraxane'a karşı farmakokinetik çalışma

*MDA-MB231-e641 kodlu çalışma: Tümör indüklenmiş fare modelinde AB pazarından Abraxane'a karşı üretim ölçekli batch ile FK/FD çalışma


Non- biyolojik kompleks ilaçlarla ilgili neredeyiz, ne yapmalıyız?

Abraxane'in hikayesine geri dönersek. Abraxane Taxol'e alternatif olarak üretilmişti. Selcine üretmişti. Selcine daha sonra bu ürünü Taxol'ün üreticisi olan Bristol Myers Squibb'e sattı ve şu anda Taxol kendi rakibini satın almış oldu ve şu anda üretim sıkıntısı olduğu için dünya Abraxane'a erişmekte çok ciddi bir sorun yaşıyor. Hedefli

bir tedaviden ve gerçekten hastanın daha az yan etki ile ve daha kuvvetli etki ile cevap aldığı bir tedaviden aslında hasta mahrum kalabiliyor. Nano ilaçlar katma değeri yüksek ilaçlar. Bir flakonunun fiyatının oldukça yüksek olduğunu biliyoruz. Nano benzerleri de yine aynı şekilde. Bu tip ilaçlarda eşdeğer ilacı geliştirme basit bir yaklaşım değil. Oldukça önemli bir Ar-Ge adımı. Çünkü ardışık ve tüm basamaklarda benzerliği bilimsel bazlı bir şekilde göstermenizi gerektiren bir ilaç geliştirme yaklaşımı. Bunu



BIOGALENICA
RESEARCH



UNIVERSITY FACULTY OF
MEDICINE
1951

Table 1: Pharmacokinetics of paclitaxel in plasma in a single dose iv bolus study in tumor-bearing female mice administered Paclitaxel 5 mg/kg powder for dispersion for solution or Abraxane at 10 mg/kg iv (Study NDA-MB221-0401)

Parameter	Abraxane ¹	Abraxane ²	Abraxane ³	Abraxane ⁴	Abraxane ⁵	Abraxane ⁶	Abraxane ⁷	Abraxane ⁸	Abraxane ⁹	Abraxane ¹⁰
C ₀ (ng/mL)	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
t _{1/2} (h)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Cl _{0-12h} (L/h)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Cl _{0-12h} (L/h)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

Table 2: Pharmacokinetics of total paclitaxel in plasma in a single dose iv bolus study in tumor-bearing female mice administered Paclitaxel 5 mg/kg powder for dispersion for solution or Abraxane at 10 mg/kg iv (Study NDA-MB221-0401)

Parameter	Abraxane ¹	Abraxane ²	Abraxane ³	Abraxane ⁴	Abraxane ⁵	Abraxane ⁶	Abraxane ⁷	Abraxane ⁸	Abraxane ⁹	Abraxane ¹⁰
C ₀ (ng/mL)	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
t _{1/2} (h)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Cl _{0-12h} (L/h)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Cl _{0-12h} (L/h)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

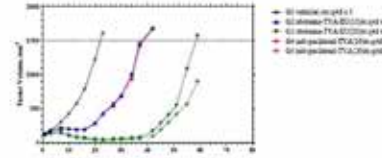


Figure 1: Plasma concentration of paclitaxel over time for different batches. The y-axis is 'Paclitaxel (ng/mL)' and the x-axis is 'Time (hours)'. The legend includes: 01 (reference) 10 mg/kg iv, 02 (reference) 10 mg/kg iv, 03 (reference) 10 mg/kg iv, 04 (reference) 10 mg/kg iv, 05 (reference) 10 mg/kg iv, 06 (reference) 10 mg/kg iv, 07 (reference) 10 mg/kg iv, 08 (reference) 10 mg/kg iv, 09 (reference) 10 mg/kg iv, 10 (reference) 10 mg/kg iv.

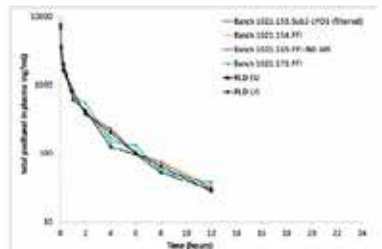


Figure 2: Levels of total paclitaxel in rat plasma after iv bolus injection of non-paclitaxel (10 mg paclitaxel/kg b.w.). Nominal concentration range 30.0 - 30000 ng/ml.

Farmakodinamik sonlanma noktası: Tümör büyüklüğü 1500 mm³ veya 59 gün
1, 5 ve 9. günde iv bolus uygulama
n=20 fare

Total: Bağlı ve bağlı olmayan paklitaksel miktarı HPLC-MS/MS ile 77 hayvanda tayin edildi

EMA yaklaşımı
Pazenir örneği

yapabilmek ülkemiz ilaç Ar-Ge'si, ilaç sanayi için çok büyük bir kazanım.

Bunların yerli olarak üretimlerini yapılması hem Türkiye için stratejik bir önem taşıyor. Çünkü kanser tedavisinde artık çok yoğun çalışıyorlar. Bir onkolog arkadaşım "İssiz adaya düşsem yanıma alacağım 3 şeyden bir Abraxane'dır, çok iyi sonuç veriyor" diyor. Bunun yerlisinin Türkiye'de yapılması son derece önemli ve aynı şekilde kılavuzlara uygun olarak yapılması da ihracat potansiyelini yükselten bir durum. Yetim ilaç statüsü ile piyasaya çıkabiliyor olmaları çok önemli bir avantaj.

Nano teknolojinin yanı sıra 3D Printing teknolojisinin de üzerinde durmak gerekiyor. printing teknolojisi ile ilaç üretmek aslında özellikle savaş, pandemi gibi olağan dışı durumlar için son derece önemli. İlaça erişim sorunu yaşanan, ilaç sıkıntısı olan durumlarda yerli, küçük ölçekli ve esnek üretim yapabilmek için son derece önemli. Bunun da ilaç alanının içine daha fazla girmesinin önü açılmalı.

İlaç ruhsatlandırma prosedürlerinde kompleks ilaçlarla ilgili bilimsel temelli uygulamaların ülkemizde de geçerliliğinin olması ve üzerinde çalışılması çok

önemli. Yerli nano ilaç üretimini teşvik etmek için ulusal nanoteknoloji karakterizasyonu laboratuvarı işlevi görecektir laboratuvarlar ve merkezler kurulması ve desteklenmesi gerekir.

Üniversite-sanayi iş birliği ürün basında teşvik edilmeli. Çünkü bu tip ürünlerin geliştirilmesi ilaç sektörünün kendi Ar-Ge olanakları ile bilgi birikimi ile altından kalkabileceği durumlar değil.

Nano teknoloji veya üç boyutlu baskı teknolojisi gibi ileri teknolojilere dayanan ilaç ve tıbbi cihazlar belki öncelikli ürün olarak değerlendirilmeli.

Non-klinik fazların yani hayvan çalışmalarını ve in vitro analizlerinin ülkemizde tamamlanması çok önemli bir kaynak kaybının önüne geçecektir. Bu amaçla da yetkin hayvan laboratuvarlarının kurulmasının ve bunları sürdürülebilirliğin sağlanması önemli.

Taxol'un rakibini satın alması olayından ve daha sonra da üretim sıkıntısı adı altında bu ürünü piyasadan çekmesinin de tekrar altını çizerek tekelleşmenin önüne geçmek için yerli Ar-Ge ve yerli üretimin önemli ölçüde desteklenmesi gerekiyor.

Non-biyolojik kompleks ilaçlarda neredeyiz ve neler yapılmalı?

- Nanoilaçlar katma değeri yüksek ilaçlardır.
- Nano ilaçlarda eşdeğer ilaç geliştirme önemli bir Ar-Ge adımıdır.
- Yerli olarak üretimlerinin yapılması hem Türkiye için stratejik önem taşır hem de ihracat potansiyeli yüksektir.
- Yetim ilaç statüsü ile piyasaya çıkabilirler.
- İlaçta 3D printing teknolojisi de nanoteknoloji kadar gelecek vaat etmektedir.
- Savaş, pandemi gibi ilaca erişim sorunu yaşanan durumlarda yerli ve esnek ölçekte üretim için idealdir.
- İlaç ruhsatlandırma prosedürlerinde kompleks ilaçlar ile ilgili bilimsel temelli uygulamalar gereklidir.
- Yerli nanoilaç üretimini teşvik etmek için Ulusal Nanoteknoloji Karakterizasyon Labı işlevi görecektir merkez(ler) desteklenmelidir.
- Üniversite-sanayi işbirliği ürün bazında teşvik edilmelidir.
- Nanoteknoloji veya 3D baskı teknolojisi gibi ileri teknolojilere dayanan ilaç ve tıbbi cihazlar öncelikli ürün olarak desteklenmelidir.
- Non-klinik fazın ülkemizde tamamlanması kaynak kaybını önleyecektir. Bu amaçla yetkin hayvan laboratuvarları kurulmalı ve sürdürülebilirliği sağlanmalıdır.
- Tekelleşmenin önüne geçmek için YERLİ ARGE ve ÜRETİM.



Prof. Dr. Neşe Atabey

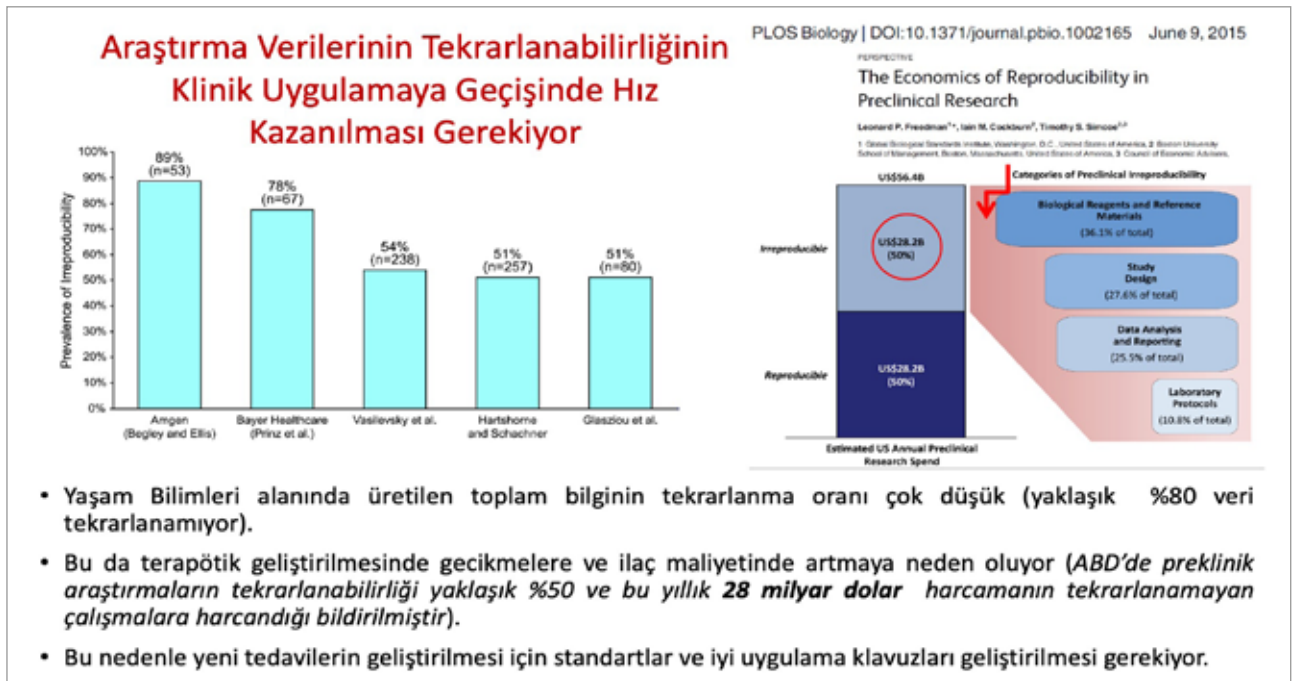
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi - İBG

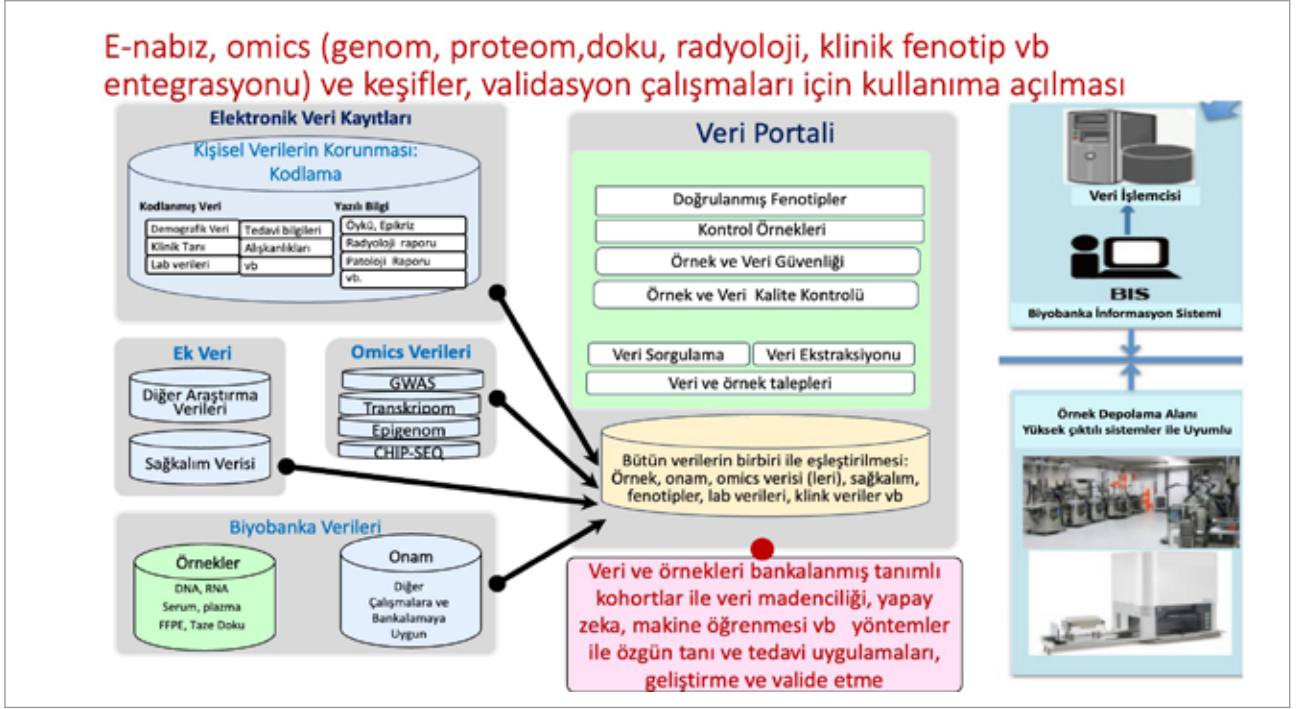
İZTÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı ve Galen Araştırma Merkezi
BBMRI - Türkiye Ulusal Koordinatörü (NN)

E-Nabız; Genom Projesiyle, Biyobanka ile Geliştirilmeli

Bu toplantı Sağlık Bakanlığı'nın güncel literatürü izlediği ve dünyada yapılması gerekenlerle ilgili durumun çok farkındalık oranının yüksek olduğunu göstermekte.

Burada nerelerde tıkanıldığımız ve nerelerde sorunlar yaşadığımızı belirtmeye çalışacağım.





Klinik uygulamaya geçişte hız kazanmak gerekir

Covid döneminde ilaç geliştirme sürecinde gördük ki geliştirilen araştırma bilgisinin hem ilaç şirketlerine devredildiğinde ve hem sanayiye dönüşümünde tekrarlanabilirliğinde özellikle faz çalışmalarından geçerek uygulamaya ilerlemesinde çok ciddi açmazlarımız var. Ne kadar nitelikli araştırmacımız olursa ve ne kadar iyi ürün geliştirebilirsek geliştirelim eğer klinik uygulamaya geçişte hız kazanan bir altyapı kurmazsak bu konuda başarımız düşük olur.

Görselde prelinik araştırmaların sanayi ürününe, teknolojik bir ürüne dönüşmesinde yaşanan en önemli problemin aslında bu tekrarlanabilirlikten geçtiğini gösteriyor. Dolayısıyla aslında Sağlık Bakanlığının belki öncelikli stratejilerinden bir tanesi tekrarlanabilirliği arttıracak ve araştırmada üretilen ürünlerin hızlıca faz çalışmalarına geçmesini sağlayacak bir altyapının kurulması gerekiyor. Bu nedenle yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin milli olarak gelişmesi için en önemli süreç bu süreçlerin son derece standart tanımlanması ve ulusal yıllık uygulama kılavuzlarını geliştiriyor olmamız önemli. İyi uygulamak kılavuzlarımız var ama son derece bürokratik ilerliyoruz ve hızımız oldukça düşük. Yeterli Faz 1 yada prelinik laboratuvarımızın olmaması nedeniyle zorlanıyoruz ama bunu aşmamız gerekiyor.

E-nabız dünyadaki emsalleri düşünülürken inanılmaz önemli bir yapı, bir elektronik sistem ancak bundan yeterince yararlanmıyoruz. Aslında kişisel verilerin korunması ve kodlama kurallarını uluslararası olarak

uygulayarak elektronik veri kayıtlarına araştırmacıların ulaşabileceği, demografik veriden klinik tanıya, tedavi bilgilerinden alışkanlıklarına kadar tüm verilere belli standartlarda ulaşabileceğimiz birtakım portallara ihtiyacımız var. Bu portaldan veri alan kişilerin de kendi ürettiği tüm araştırma verilerine, buna omics verileri, sağ kalım verileri, transkriptom ya da radyomik verileri, immunhistokimya slaytlarının taranmış histopatolojik verilerini eklememiz gerekiyor. Aynı zamanda bu tür Faz çalışmalarının ya da prelinik hayvan çalışmalarının yapıldığı durumlarda bunların örneklerinin ve onamlarının da daha sonra başka araştırmacıların ulaşabileceği bir formatta saklanması gerekiyor. Doğrulanmış genotiplerin kontrol örneklerinin örnek ve veri güvenliği ile aynı zamanda kalite kontrolü ile bulunduğu bir portalın olması ve bizim bu portaldan örneğin veri sorgulayarak, veri ve örnek talepleri yaparak aslında daha önce Türkiye'de üretilen bilgiyi know-how'ı kendi araştırmalarımıza aktarabilmemiz gerekiyor. Bunun için zaten biyobankalara ve çok iyi biyoinformatik veri analizlerine ihtiyacımız var. Ne zaman ki elimizde veri ve örnekleri bankalanmış, standardize klinik fenotipleri olan tanımlı kohortlar olursa ve biz bunlara veri madenciliği, yapay zeka, makine öğrenmesi turlarıyla ulaşabilirsek o zaman aslında birbirimizin ürettiği veri ve bilgilerden de yararlanarak yeni keşiflere, özgün tanı ve tedavi uygulamalarına gitme şansımız olur. Bunun en önemli faydalarından biri de validasyon çalışmaları. mesela küçük moleküler invitor geliştirdik diyelim, bunun klinik örneklerde validasyonu ile ilgili ben bir çalışma

yapmak istesem izlem verileri hele ki kanser gibi bir alanda çalışıyorsam prospektif kohort oluşturmam yıllar gerektiriyor. Ama eğer elimizde ulaşabileceğimiz böyle bir portalda örnekler ve datalar olursa ben buradan semple'ları çekip, validasyon çalışmalarını hızla yapıp, geliştirdiğim ürünü hızla topluma kazandırabilirim.

Ulusal eylem planları oluşturulmalı ya da varsa da bunların topluma araştırmacılara sanayiye yaygınlaştırılmasında ve sürdürülebilirlikte birtakım sorunlarımız var. Bu kadar know-how ve bu kadar iyi niyet olmasına rağmen eğer bunları aşamazsak başarılı olamayız. Araştırmacı olarak hipotezimizi yanlışlamaya çalıştığımız gibi olumsuzlukları çözerek olumluya gitmemiz gerekiyor. Dolayısıyla bu konuda başlanan işlerin sürdürülmesi ve standartlara herkesin, her şekilde uyumasının sağlanması son derece kritik.

Eğer uluslararası standartlarda olduğu gibi standardize örneklerimiz, terminolojimiz hastalık ve hücre hattı ontolojimiz yoksa o zaman birbirimizin ürettiği veri ve bilgiyi kullanmada sıkıntı yaşıyoruz.

Standardize GDPR ile uyumlu bilgilendirilmiş olur formlarımız yoksa örnekleri ulusal veya uluslararası anlamda paylaşmakta zorluk çekiyoruz.

Veri ve örnek güvenliğini sağlayan QMS ulusal kalite kontrol sistemleri yoksa aldığımız örnek ve verilerin kalitesinden emin olmadığımız için preanalitik hatalara bağlı yalancı negatif ya da pozitif sonuçlar elde ediyoruz.

Veri ve örneklere ulaşma ve paylaşma stratejilerimiz net olmadığı için aslında örnekleri birbirimizle paylaşmada zorlanıyoruz.

Sertifikasyon ve validasyon süreçleri çok net olmalı

Validasyon ve verifikasyonda da ulusal standartlarımız çok net olmadığı için sıkıntı yaşıyoruz. Eğer bunları hazır elimizde var olan yapıları etkin kullanarak çözersek kamu, özel sektör araştırmacılarının keşiflerinin sanayide patent ile kurulan pratik uygulamalara dönmesi, topluma ulaşması ve toplumda da aslında bunu kullanan hastalardan yine klasik tıbbi uygulamalar sırasında alınan örneklerin ve verilerin tekrar sisteme kazanımı ile de uzun süreli çalışmalar yapmamız mümkün olur.

Nelere odaklanmalıyız?

Türkiye çok iyi bir şey yaparak bir Türkiye Genom Projesi başlatmıştı ve bu bağlamda birtakım stratejiler oluşturulmuştu. Mesela eğer kişiselleştirilmiş tanı ve tedavilere gireceksek ulusal Türk olguların verilerinin ve varyasyonlarının elimizde olması gerekiyor ki buna



göre klinik tanıyı yapabilelim. Buna yönelik başlayan çalışmaların devam etmesi kritik bir konu. TÜSEB ve TÜBİTAK entegrasyonu çok kritik. Bu konuda iyi niyetli gelişmeler olmakla birlikte TÜBİTAK'ta geliştirilen bir ürünün TÜSEB projelerini dönüşümü sürecinde aksamalar bulunuyor. Aynı zamanda radyolojik veriler ya da histopatolojik veriler gibi verilerin e-nabız sistemine entegrasyonu ile ilgili sorunların aşılması gerekiyor. Bütün bunlar çözüldüğü takdirde de sıvı biyopsi ile yapılacak olan tanı ve tedavi uygulamaları gelecekte daha popüler olacaktır. Düval inhibitörlerin ya da çok hedefli proteinlerin üretimi oldukça önemli. Nadir hastalıklarda tek hedefe yönelik moleküller başarılı olabilecekken kanser, obezite ya da diyabet gibi hastalıklarda bu tür yaklaşımlar yerine Türkiye olarak aslında çok hedefli moleküllere yönelmemiz gerekiyor. Report to sign'in ön plana çıkarılması gerekiyor. Bir de doğal ürünlerin keşfine yönelik çalışmalar da ayrıca çok kritik.

Moderatör: Türkiye'deki popülasyonda genetik verilerimizin frekansları ve prevalans çalışmaları ile ilgili genetik hastalıklar değerlendirme merkezlerinden elde ettiğimiz tanımlamalarla ilgili verilerin Bakanlık bünyesinde toplanarak ilerideki paylaşılma süreci, bağlı olduğumuz kişisel verileri koruma kanunu ve diğer kanunlar çerçevesinde mevzuatın izin verdiği ölçüde tabii ki sayın Bakanımızın talimatları ile birlikte yürürlüğe girecektir. Kendisine toplantının neticesini arz ederiz ama bu konuda ciddi çalışmaların olduğunu bilmenizi isteriz.

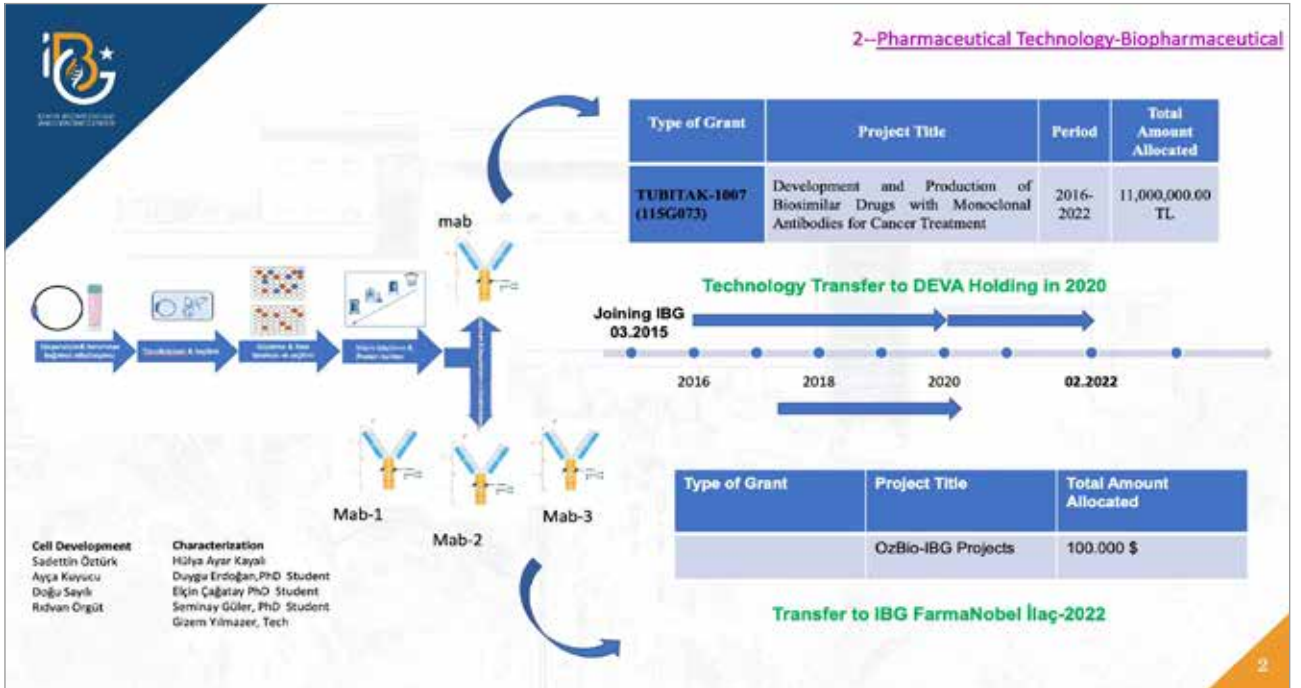
Standartlardan bahsedildi. Türk Akreditasyon Kurumu (TÜRKAK)'ta biyobankalarla ilgili bir rehber çalışmamız var. Uluslararası bir standart çalışması. İnşallah o da en kısa zamanda yayınlanacak. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü olarak da organ-doku nakli yönetmeliğini ikiye ayırıyoruz. Orada doku ve banka biyobanka olarak, doku ve DNA bankaları için bir mevzuat hazırlığı içerisindeyiz. O da yakın zaman içerisinde inşallah yürürlüğe girecek.



Prof. Dr. Hülya Ayar Kayalı

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) Biyofarmasötik Teknolojiler ve Biyoanaliz Grubu
İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi,
Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi

Türkiye Altyapı Açısından İyi Durumda



İzmir Biyotıp Genom Merkezi'nde ne yaptık, ne öğrendik?

KAMAG ve TÜBİTAK'ın bizlere çok büyük faydası oldu. Bu anlamda TÜBİTAK 1007 projeleriyle altyapımızı oluşturabildik ve çok ciddi bir düzeyde de

altyapı dediğimiz bilgi birikimimizi attırdık. Bu projenin yürütücüsüydim 2020'de Deva Holding'e teknoloji transferi yaptık. Ardından bu bilgi birikimi ve altyapı ile ve Amerika'daki bir partnerimizle birlikte 3 tane Mab'i daha hızlı bir şekilde geliştirerek bunlardan birinin de İBG'de Nobel İlaç'a teknoloji transferine gerçekleştirdik.

Aslında Türkiye’de TÜBİTAK-MAM, Gebze ya da farklı kurumlarda, Gebze’de rekombinant protein üretimi gerçekten yapılıyordu ve bu anlamda çok değerli akademisyen hocalarımız, araştırmacılarımız vardı. Ancak niye bunlar bir endüstriye, bir ürüne dönüşmüyordu? Yayın olarak çıkıyor, belki patentleri alınıyordu ancak kendi ürünümüz hiç yok. Bu aslında bilinen laboratuvarlarda herkesin yaptığı bir prosesi.

Proses Geliştirme Hedefler

- Ölçeklenebilir, sağlam, tutarlı ve uygun maliyetli bir üretim süreci geliştirilmesi
- Proses adımlarının, önemli çalışma noktalarının ve aralıklarının tanımlanması ve gösterilmesi kritik konular.

Ar-Ge çalışmalarımızda, laboratuvarlarda akademisyenler olarak yapıyoruz ama maliyeti bir üretim süreci ve gerçekten çok önemli. Çünkü ürününüzün fizible olması gerekiyor. Bu anlamda baştan sona kadar aslında TÜBİTAK’ın verdiği bu desteklerle ve akademi-sanayi işbirliği ile birlikte son ürünün maliyetli olduğunu ve dolayısıyla araştırmalara en sondan bakmamız gerektiğini öğrendik. Maliyet analizi yapmadan başlanan proseslerin sonda durduğunu gördük.

Bir hücre ile çalışıyorduk ancak hücrenin ne olduğunu öğrendik. Hücre tipinin aslında kesinlikle bir historysinin/ tarihçesinin sizde olması gerektiğini ve lisansının bizler

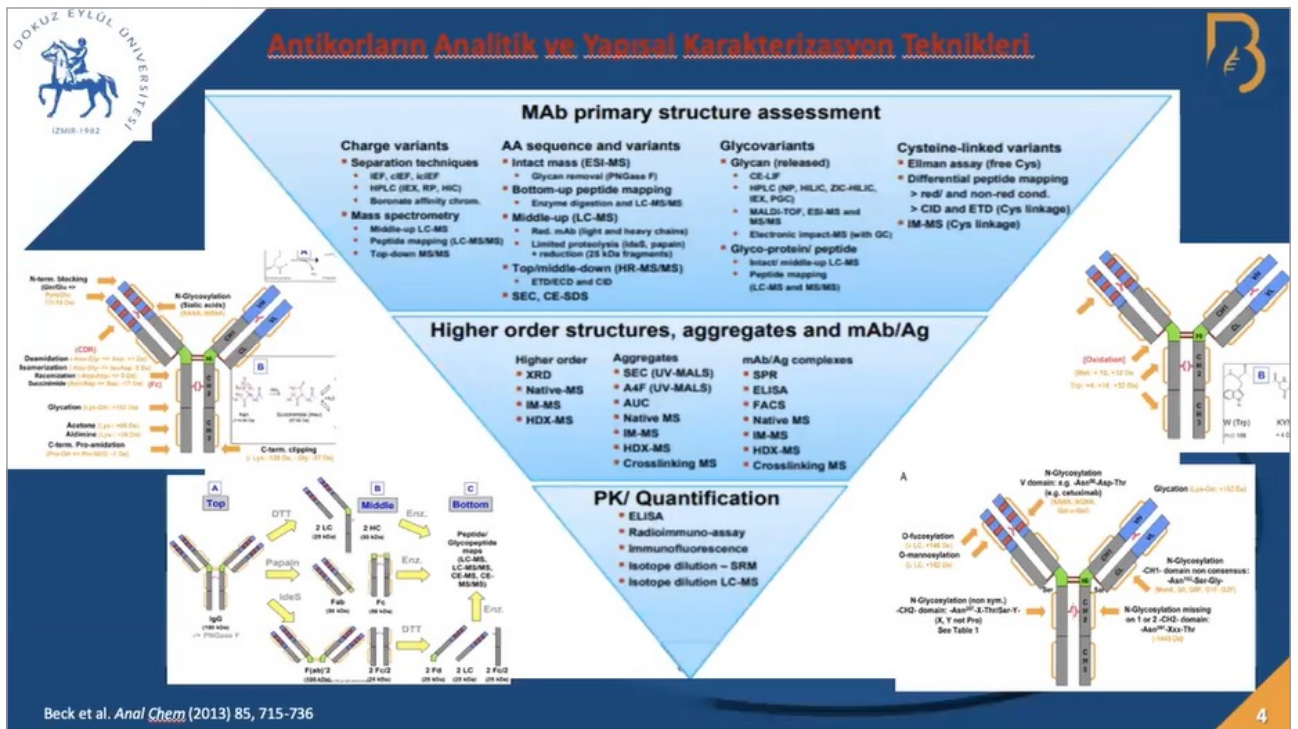
de olmadığı anlamda ürün oluşturmadığını gördük. Vektörlerimiz vardı ancak bu vektörler 1 gram da üretilebilir, eğer biyolojik ilaçtan bahsediyorsak 5-10 gram da üretebilir. Elimizdeki vektörlerin üretim kapasitesinin başlangıçta düşük olmasının son ürüne gitmemizde imkansızlaştırdığını öğrendik. Aynı şekilde burada yüksek ürün, kaliteli ve sağlam bir sistem olmadığı sürece ar-ge çalışmasını yapabiliyorsunuz ama ürüne dönüşmüyordu. Türkiye’de bu KAMAG projeleriyle ve akademi ve sanayi ile iş birliği içinde çalışarak tüm bu adımlara dikkat etmeyi öğrendik.

Bu hedeflere ulaşmak için dikkat edilmesi gereken noktalar

- Hücre tipi
- Vektör & Kodon optimizasyonu
- Sinyal peptit optimizasyonu
- Besiyeri optimizasyonu

Sonuç: Yüksek ürün kalitesi ve verimliliği

Bu moleküllerin karakterizasyonu gerçekten çok zor, çok karmaşık moleküller. Küçük bir kimyasal molekülden bahsettiğinizde 0.11 kilodaltondan bahsediyorken monoklonal antikorlar gibi biyolojik moleküllere baktığımızda 150 kilodalton yani 1000 kat 1500 kat büyük moleküllerden bahsediyorsunuz. Maalesef dışarılarda, yurt dışında kullandığımız bu cihazların Türkiye’de



Antibodies as efficient drug delivery systems

- **Antibody-Drug Conjugates (ADCs)**

Antibody

- Starts developing resistance
- Reduces tumor penetration and poor therapeutic effect

Antibody-Drug Conjugate (ADC)

- Increasing the cell-killing potential of monoclonal antibodies (mAbs)
- being developed by biopharmaceutical companies as the next generation of cancer treatments

The delivery of cytotoxic drugs to the desired site-specific target

Minimized chemo-related side effects

Therapeutic window of increasing potent cytotoxic drugs

conjugation of cytotoxic drugs to a suitable and validated monoclonal (mAb) antibody (Antibody-Drug Conjugates (ADC))

toplu olmaması, bu tür yapısal karakterizasyonlarda cihazlarımızın olmaması da tam yapının son noktasına kadar ne olduğunu, yani ürettiğimiz şeyin ne olduğunu bilmememize neden oluyordu. Bu cihazlara kendi birimlerimizde sahip olmamız ürettiğimiz ürünün inproses kontrollerini çok net yapabilmemizi sağladı. İBG'de de hızlı bir şekilde o dönemde gördüğümüz

şey; evet, bu cihazları bizler edilmıştik ancak son ürüne geldiğinde bir GLP birimi yoktu. Yani ürettiğiniz ürünün daha sonra kontrol aşamalarında tamamen dışarıya, piyasaya sürerken gerek ilaç firmalarının gerekse araştırmacıların onaylatılması gerekiyor. Aşı sürecinde bunu çok iyi gördük. Pandemi sürecinde hızlı bir şekilde o dönemlerde yapılandırdığımız GLP'lerle

Production and Characterization of ADCs

mAb Antibody (characterization required)

Material Required: Targets cancer cells with high specificity and affinity and purified

Conjugation with linker molecule

Optional: Cysteine specific or Enzymatic assisted ligation

Removal of residual linker

Conjugation with cytotoxic molecule

Cytotoxic molecule: Destroys cancer cell Highly potent

Purification

Monomer/aggregate content


Physicochemical and Biological Characterization

HIC, RP HPLC, LC, MS/MS, SDS-PAGE, Cytotoxicity and ELISA

Optional: Cell Based Potency

Material required: Antigen Expressed on the cell

mAb-Vc-MMAE
mAb-Vc-SN 38



Biyoteknolojik İlaç Alanında Uzman Araştırmacı Konsorsiyumların Oluşturulması

- Sanayi, Üniversite ve Araştırma merkezlerinin bilgi birikimi açısından yetkinlik haritalarının çıkarılması
- Biyoteknolojik ilaç alanında çalışan araştırmacıları: nadir hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, bireysel tedaviler, yaşlanma, bionano ve kanser araştırma grupları gibi sınıflandırarak bu alanda çalışan araştırmacılardan oluşan alt küme çalışma grupları
- Bu kümeler oluşturulurken kimya, biyokimya, biyoloji, moleküler biyoloji, biyomühendislik ile eczacılık alanlarında çalışan araştırmacılar ve klinisyenler gibi farklı disiplinlerden heterojen grupların kümelerde olması önem taşımaktadır.
- Ulusal ilaç ve kit üretim politikası- hangi ilaçların ve kitlerin öncelikli olduğu belirlenmeli

ve 2020'de de GLP OECD tarafından denetlenerek aslında bir altyapının da sağlanması gerçekleştirildi ve bunlar aynı şekilde regülasyonlarda da onaylanmış oldu. Dolayısıyla aslında baştan beri Türkiye'de çok iyi araştırmacılar olmasına rağmen gerek ürünlerin fizible olmasının sağlanamaması gerek akademi-sanayi iş birliğinin sağlanamaması gerekse ürettiğimiz ürünlerin full karakterizasyonunu yapamamamız nedeniyle bugüne kadar ürünlerimiz sonuca varmadı. Türkiye'de maalesef geliştirdiğimiz Ar-Ge çalışmaları Ür-Ge'ye dönüşmedi. Bu projeler biyosimilardı. Asla biyosimilardan devam edilmemesi lazım. Yoksa hep birilerinin peşinden koşan kişiler olacağız. Bunların yenilikçi ilaçlar olması gerekiyor. Baktığımız zaman orijinal moleküller, spesifik moleküller, farklı farklı monoküler antikörlerin konjugatlarının da çalışılması ve ön plana alınması gerektiği bir gerçek.


Bu anlamda Antibody-Drug Konjugatlarından biraz bahsetmek istiyorum. Gerçekten eğer monoklonal antikörler üretebiliyorsak bunları kimyasal moleküllerde eğer birleştirebilirsek, Konjugatları haline getirebilirsek çok daha etkin, potansiyeli yüksek ilaçlar haline getirebiliriz.

Bu Konjugatlar Druglarla değil de değer pleriksaför gruplarla ya da radyonüklitlerle olursa bu monoküler antikörleri sadece tedavide değil, diagnoste de kullanılabilir. Dolayısıyla artık Türkiye'de elde ettiğimiz bu biyolojik ilaçları hem yenilikçi ilaçlar formatına dönüştürebilecek bir bilgi birikimi ve altyapıya sahibiz hem de bir taraftan bunları diagnoste, tanı amaçlı kullanabiliriz.

Bu proseslere baktığımızda aslında ürettiğimiz bu molekülleri daha sonra hızlı bir şekilde birkaç ay gibi bir sürede aynı full karakterizasyon analizlerini kullanarak da fonksiyonel grupları haline getirebiliyoruz. Aslında çok kısa bir sürede 2014'lerden 2020'lere kadar iyi bir akademik-sanayi iş birliği çalışması yapıldığı zaman gerçekten Türkiye'de çok iyi bir atılım yapıldı.

Kanser ve nadir hastalıkların tanı ve tedavisinde ülke olarak neler yapmamız gerekli?

Bu toplantıda olduğu gibi alt küme çalışmaları yapılması ve bu çalışmalarda heterojen grupların kümelerde olması çok önemli. Burada genelde temel bilimcilerimiz ama bu çalışmaların içinde mutlaka klinisyenlerin de olması gerekiyor. Bu işte en çok proklinik ve klinik çalışmalar maliyetli. Ülkemizde proklinik anlamında pek çok birimimizde maymunlar hariç GLP'lerle birimi yapıldığı. Biyolojik ilaçlarla gidiyorsanız maymunlarla yapılan çalışmalar çok maliyetli. Dolayısıyla maymun dışındaki pek çok çalışmaları artık kendi ülkemizde yapabiliyoruz ama bunu da mutlaka aslında bir şekilde devreye konulması gerekiyor ya da ilaç endüstrisi için ulusal düzeyde anlaşmaların yapılması yapılarak daha uygun maliyetli bu çalışmaların oluşturulması gerçekten çok çok önemli. Burada ulusal ilaç ve kit yönetim politikasının oluşturulması gerekiyor. Hangi ilaçlar ve hangi kit'lere yöneteceğiz, önceliklerimiz ne? Önceliklerimizi belirledikten sonra belki çağrılarının açılması bizler için daha da yönlendirici olacaktır. Çünkü bir ilacı geliştirirken bu gerçekten katma değeri yüksek bir ilaç olmalı ya da daha sonra ürüne dönüştürdüğümüzde ülkenin ihtiyacı olan ve



Akademi Sanayi İşbirliği

Akademik ve sanayinin zayıf ve güçlü alanlarının belirlenmesi sonrası güçlendirilmesi gereken zayıf alanlara yönelik ortak çözüm önerilerinin getirilmesi sonuç almada etkinliği arttıracaktır.


Akademi
 Üniversitelerde ders içeriklerinin sanayinin ihtiyacına göre düzenlenmesi
 Fen bilimleri, teknoloji, mühendislik ve matematik disiplinlerini entegre bir biçimde güncellenmesi, patent ve endüstriyel tasarım, girişimcilik gibi derslerin programa dahil edilmesi, sanayide yetkin personelin üniversitede seçmeli dersleri vermesinin sağlanması,
 Ürün geliştirmeye yönelik tezlerin teşvik edilmesi,
 Akademik atamalarda teknoloji transferi gerçekleştiren, ürün protip geliştiren ve patent alan akademisyenlere verilen teşviklerin artırılması
 Fikri Sınai Mülkiyet Hakları komisyonunun kurulması ve üniversitenin FSMH politikasının oluşturulması

Sanayi
 ilaç firmalarının halen Ar-Ge konusunda yeterli yatırımı yapmaktan kaçındığı, riskleri göze almadıkları
 Sanayi yerli üretimde devlet satın alma garantisinin verilmesi
 Preklinik ve klinik çalışmalar için destek verilmesi-maaliyetin düşürülmesinin sağlanması-
 Klinisyenlerin teşviklerinin artırılması

mutlaka piyasası olan ilaçları olmalı. Bu anlamda da Sağlık Bakanlığı'nın bizlere hangi ilaçların öncelik olduğunu söylemesi biz araştırmacıların o ilaçlara yönelmesini ve daha önceliğe almasını sağlayacaktır.

İBG'de gördük ki bizler akademi-sanayi iş birliğini bilmiyoruz. Bunu bilmemizin altında yatan da aslında

eğitimimizin olmaması. Sanayi ihtiyaçlarına göre ders içeriklerimiz yok. Patent eğitimi nedir? İnterdisipliner alanlarda, kendi aramızda bir arada hiçbir şekilde eğitim almamışız. Akademi bu alanda derslerin açılması esasen çok kritik. Yine master doktora öğrencilerinde ürün geliştirme yönelik tezlerin teşvik edilmesi çok kritik. Bir diğer sorun da üniversitelerde Fikri Sınai



Alt Yapı Ortak Kullanımı

- Bakanlıklar, TUBİTAK, KOSGEB ve kalkınma ajansları bu alanda Üniversitelere, Araştırma merkezlerine ve İlaç Sanayisine yüksek bütçeli fonlar ile destek olmuşlardır. Bu fonlar ile gerek kamuda gerekse ilaç firmalarında önemli bir alt yapı kazandırılmıştır (Tubitak MAM-İBG-İTU-GEBZE-Sabancı..).
- Tek bir noktadan web sitelerinin oluşturulması Ülkemizin farklı kurumlarında çalışan araştırmacıların bu portallara ulaşımı sağlanarak araştırma çalışmalarında kullanmak amaçlı randevu alabileceği bir sisteme dönüştürülmesi
- Mevcut alt yapıların kullanıldığı teorik ve uygulamalı çalıştayların düzenlenmesi farklı birimlerde görevli araştırmacıların bu alandaki bilgi birikimini arttırmada ve birbirinden öğrenen ekosistem yapısının geliştirilmesi



DEVLET DESTEĞİNİN ARTTIRILMASI

- Hedeflenen çalışmalara yönelik ülkemizdeki araştırmacılardan oluşan Platformlar oluşturulmalı (TÜBİTAK 1004 Yüksek Teknoloji Platformları gibi çağrılarının sayısının arttırılması)
- Öncelikli alanda yetişen lisans üstü öğrencilere yurt içi yurt dışı staj ve eğitim alabilecekleri burs kapsamının arttırılması (Tubitak star-BİDEB öncelikli alanlar)-Yurt dışı sanayide staj yapabilmeleri için ikili anlaşmaların yapılması
- Biyoteknolojik alanda ithal edilen sarf malzemeler için KDV muafiyeti
- Gümrük işlemlerinin Ar-Ge çalışmaları için kolaylaştırılması
- Burs Alanlarının Arttırılması: Bu alandaki lisans üstü öğrencilerinin desteklenmesi kadar lisans ve meslek yüksek okul mezunu teknisyenlerinde yetiştirilmesi ve desteklenmesi oldukça önemlidir.

Mülkiyet Hakları Komisyonunun kurulması gerekiyor. Akademisyenler kendi elde ettikleri Ar-Ge'lerin kadar ne kadarında kendi üzerinde hakları olduğunu bilmesi ya da bu kriterleri baştan bilmesi onları daha fazla motive edebilir. Sanayi açısından baktığımızda sanayinin Ar-Ge'ye yeterli yatırımı yapmaktan kaçındığını görüyoruz. Haklı ya da haksızlar. Sanayici tarafından

bakmayı öğrendüğümüzde bazı konularda haklı olduklarını gördük. Çünkü ürettikleri ürünün iç piyasada satıp satamayacağını bilmiyorlar. Dolayısıyla yerli üretim olduğu takdirde devletin satın alma garantisini vermesi sanayiciyi de teşvik edecektir. Aynı şekilde proklinik ve klinik çalışmalarda, özellikle de klinik çalışmalarda maliyetler çok yüksek ve bu maliyetler nedeniyle devam



Biyoteknolojik Ürünler için Hammadde Üretimine Desteklenmesi

- Biyoteknolojik ilaç ürün geliştirme yol haritasındaki eksikliklerin belirlenmesi ve bu eksiklikleri gidererek alt yapı zincirinin tamamlanmasına yönelik yeni fonların ayrılması: Biyoteknolojik ilaç üretimi için kullandığımız besi ortamı bileşenleri, saflaştırma kolonları, karakterizasyonda kullanılacak kimyasal reaktiflerin yerli üretimine destek fonlarının ayrılması (Sanayi Bakanlığı Hibe Programı)
- Yenilikçi ilaç ve kit fonlarının deva bütçelerinin arttırılması
- Biyofarmasötik/Biyoteknoloji ile ilgili sektör temsilcileri ile bir araya gelerek start-up firmalarına destek arttırılmalıdır.

edilmediğini görüyoruz. Yine kendi çalışmamıza ilaç endüstrisinin devam etmeme gerekçesindeki en önemli sebep klinik çalışmaların çok maliyetli olması ve daha sonra patent süreleri dolduğunda piyasaya sürerken zarar etme kaygıları taşıyor olmaları. Bu biyosimilarda böyle, orijinal de böyle bir şey söz konusu değil. Dolayısı ile sanayi açısından baktığımızda bir garantileri olsa belki çok daha farklı adımlar atabilirler.

Altyapı açısından Türkiye iyi durumda. Devletin, TÜBİTAK'ın, KOSGEB'in çok farklı üniversitelere ve devlet merkezlerine iyi altyapılar sağladı. Maalesef bunlar belli kurumlarda sağlandı. Dolayısıyla bu altyapının ülkenin pek çok araştırmacısı tarafından ortak kullanılması önemli. Pek çok araştırmacı nerede, hangi cihaz var, hangilerini kullanabilirler bilmiyor. Dolayısıyla tek bir noktadan web sitelerin oluşturulması ve farklı kurumlarda çalışan araştırmacıların bu portala ulaşımının sağlanması gerçekten çok kritik olacaktır ve Ar-Ge çalışmalarını hızlandıracaktır.

Tabi ki mevzuatlar da hizmet alımı ya da başka türlü olabilir bilmiyorum ama mutlaka bu altyapıyı yöneticiler tarafından da başka kişilerin kullanımına destek vermesi gerekli oluyor. Çünkü bunlar devletin parasıyla alındı ve pek çok kişi tarafından da kullanılma hakkı var. Türkiye'nin her yerindeki araştırmacılar tarafından bunların kullanılması gerekiyor birlikte öğrenen, bilgilerini aktaran bir ekosistem çok önemli. Akademiklerin sanayide yaşadığı zorlar, üretim sürecinde yaşadığı zorluklar ve nasıl çözdükleri ile ilgili belki çalıştaylar düzenlenebilir. Araştırmacılar bu tür çalıştaylar ile bir araya geldiğinde aslında motive de olur. Başarı hikayeleri motive edici olur. Bunlar aslında ülkemizde olmayacak şeyler değil. Birbirimizi motive ederek, bildiğimizi aktararak çok rahat bir şekilde başarıya ulaşabileceğimizi düşünüyorum.

Devlet desteğinin artırılması bu anlamda çok önemli. TÜBİTAK 1004 projelerinde büyük ölçekli veriyor. TÜSEB, Sağlık Bakanlığı'nın bu tür merkezlere, üniversitelere daha büyük bütçeleri vermesini bizleri daha mutlu edecek. Ayrıca yurtiçi ve yurtdışı çok güzel burslar verildi. Özellikle bunu Çin ve Kore gibi ülkelerin yaptığını duymuştum. Globaldeki ilaç firmalarına staj gönderilmesi, stajyerlerin globalde o GMP proseslerinde bu deneyimi kazanması bizler için çok kritik. Öğrenciler öğrencilikleri sırasında bunu öğrenirse çok daha motivasyonlu ve

bilgi birikimi ile gelecekler. Yaşadığımız en büyük sıkıntı gümrük işlemleri. Gümrükte sorun yaşıyoruz. Pandemide özellikle biyoteknolojik ilaçlar süreklilik arz eden ürünler. Süspansiyon hücre kültürlerinde kullanılmak üzere her yerden özel flas topladım. Pandemide hiçbir şekilde alamadık ama bazı zamanlarda gerçekten bunları almakta zorlanıyoruz. Bir taraftan günlük ücretleri de çok pahalı. Dolayısıyla Ar-Ge çalışmalarında bu günlük işlemlerin maddi ve manevi olarak kolaylaştırılması çok çok önemli. Bu tür çalışmalarda teknisyen çok önemli. Biz hep lisansüstü öğrencilerimize odaklanıyoruz aslında meslek yüksek okullarının teknisyenlerinin de bu alanda desteklenmesi ve bunlara da burs verilmesi önemli. Doktora ya da master öğrencilerimiz çok kıymetli. Bunları yetiştiriyoruz. Kadro da bulamıyoruz bu arada. Yurt dışına kaçırtıyoruz. Bir taraftan teknisyenleri de yetiştirmemiz gerekiyor. Meslek yüksek okullarının mutlaka bu anlamda desteklenmesi de kritik olacaktır.

Yaşadığımız en büyük sıkıntı hammadde. Ham madde çok pahalı. Özellikle biyoteknolojik proseslerde kullandığımız besi ortamlarından tutun da sarflara, plastiklere kadar her şey çok pahalı. Bazen de ulaşamıyoruz. Çok küçük bir şey için bütün prosesi durdurmanız gerekiyor. Tüm Türkiye'de arkadaşlarınızdan arıyorsunuz. Bir taraftan başlanması gerekiyor. Örneğin kolonla ilgili çalışan Türkiye'den yüzlerce yayın var. Bu kadar kolon sentezleniyor da neden biz hala biyoteknolojik ilaçlarda protein A kolonu satın alıyoruz, iyon exchange kolonu satın alıyoruz ve bunları dünya kadar para veriyoruz. Bunları üretecek endüstrilerin de desteklenmesi gerekir. Bırakın bu tür kimyasalları MS, LC'de yapacağımız yüzde 100 saflıkta etanolümüz dahi yok. Dolayısıyla aslında en baştan en sona kadar kullanılan tüm sarfların belirlenerek bunları üretecek hem Ar-Ge hem de endüstrinin iş birliğinin sağlanması da çok kritik. Dolayısıyla yenilikçi ilaç ve ekipmanlarının bütçelerinin artırılması da çok çok önemli.

İBG olarak üniversitemiz, fakültemiz, kampüsümüz var ama ne yok biliyor musunuz, bunların iş birliği yok. Dolayısıyla bu tür desteklerde başarımızın artırılmasında en önemli kriter iş birliğini artıracak stratejilerin ele alınması. Klinisyenler ve Ar-Ge'cileri bir araya getirecek iş birliği sağlanmazsa çok hızlı yol almak da mümkün olmayacaktır.



Prof. Dr. Rana Sanyal

Boğaziçi Üniversitesi Öğretim Üyesi

Birlikte Yaratan Ekosistem İhtiyacı

Genomik analizleri yapalım ve sonrasında araştırmacılarla ile paylaşalım diye altyapı çalışmalarından bahsedildi. Veri erişimi konusunda bu kadar genomik araştırmacılara varıncaya kadar normal araştırmacıların, bizlerin, halkın belki de MEDULA sistemi içinde güncel olarak bulunan, endikasyon bazında insidans, prevalans, sağ kalım gibi zaten şu anda var olan datalara erişimimiz yok. Geniş data görmeyi heyecanla bekliyoruz.

Moderatör: Genetik verilerimizin hemen açılması gibi algılanmasını istemem. Bu bir süreç ve süreç içerisinde öncelikle biz verilerimizin kaybolmaması için bir çaba sarf ediyoruz. Şu anki herhangi bir şekilde bugün bir dizi analizi yaptığınız zaman bu dizi analizindeki mutasyonlar birçok farklı veri tabanında değerlendirilerek sonuçlar veriliyor. Dolayısıyla kendi ulusal veri tabanımızı oluşturduğumuz takdirde, kendi frekans verilerimizle, kendi veri tabanımızı kullanarak ilerleyebileceğiz. Bu ve finansal açıdan maliyet analizi için de geçerli, hastalık yönetimi için de geçerli, birçok açıdan geçerli. Genetik veri ile ilgili olan kısım heyecan verici olduğu için arz etmek istedim ama diğer konular Sayın Bakanımızın talimatları doğrultusunda açılır, açılmaz bilemem. Takdir kendilerindir.

Ş. Birinci: Zannediyorum kanser verileri ile alakalı son birkaç yıldır halk sağlığı tarafında yayınlanmamış. Geçen de gündeme geldi. Hızlı bir şekilde yayınlayacaklar. Kanser

ile alakalı prevalans verilerinde herhangi bir sıkıntı olacağını zannetmiyorum ama bizde zaten TÜSEB'in Büyük Veri Araştırma Merkezi ile beraber, daha fazla anonim veriyi herkese açacağız. Bilim dünyasında tabii biraz daha farklı davranacağız. Zaten bu sistemin neye ihtiyacı olduğunu ve öncelikle neyi açmamız gerektiğini de düşünüyoruz. Çünkü veri gizliliği tartışmalarının çok büyük olduğunu biliyorsunuz. Bizim kadar büyük veri toplayan çok fazla ülke de yok. Daha doğrusu toplamak istiyor da toplayabilen ülke yok. Bu alanın da çok netameli bir alan olduğunu da biliyorsunuz. O sebeple biraz itidalli gidiyoruz. Çünkü bir veri felaketi de yaşamayı arzu etmiyoruz.

Ne yapmak istediğimize karar vermemiz ve şimdiye kadar yapamadıklarımızı da şapkayı önümüze koyup biraz kabul ederek başlamamız lazım. Biyobenzer projelere çok değinildi ve Türkiye bu ilaçlara yüksek yatırımlar yaptı ancak bunların herhangi bir tanesi -benim izlenimim- piyasaya çıkamayacak. Çünkü Sağlık Bakanlığı ile fonlamayı yapmış olan Sanayi Bakanlığı birbiri ile net bir iletişimde değil.

Bu benim dışarıdan bakan gözlemim ve eminim bu gözlemde eksikler de vardır. Burada fonlamayı yapan çoğunlukla TÜBİTAK tarafı ya da Sanayi Bakanlığının başka birimleri. Sağlık Bakanlığı ve SGK tedarik ve



erişimlerin sayısı artmış ilaçlarımız da var ama yüzde olarak gerilerde kalıyoruz. Onkoloji zamanın çok kritik olduğu bir alan olmasından dolayı bu can acıtan bir resim.

İlk 5 yıl içinde bir ilaç dünyada piyasada var ancak siz yakınınıza hayatını kurtaracak o ilacı veremiyorsunuz. Aynı şey nadir hastalıklar için geçerli. Bu 12 rakamını 33'e, 40'a çıkarmak için ne yapmak gerekiyor? Tabii daha zengin bir ülke olmamız lazım.

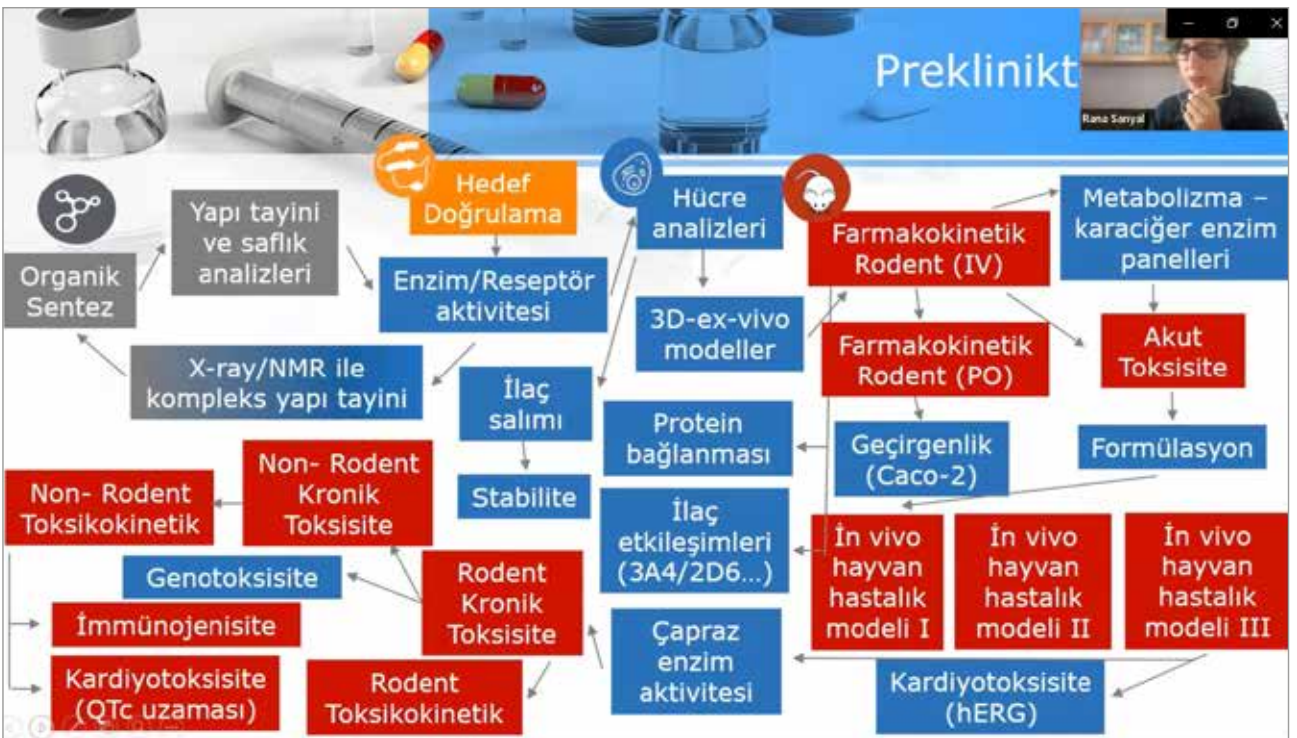
Yeni bir ilaç geliştirmemiz lazım ki biz de tüm dünyaya ilaç satabilelim. Buradan aslında bir gelirimiz olduğu zaman tüm dünya ile yarışabilir hale geliriz.

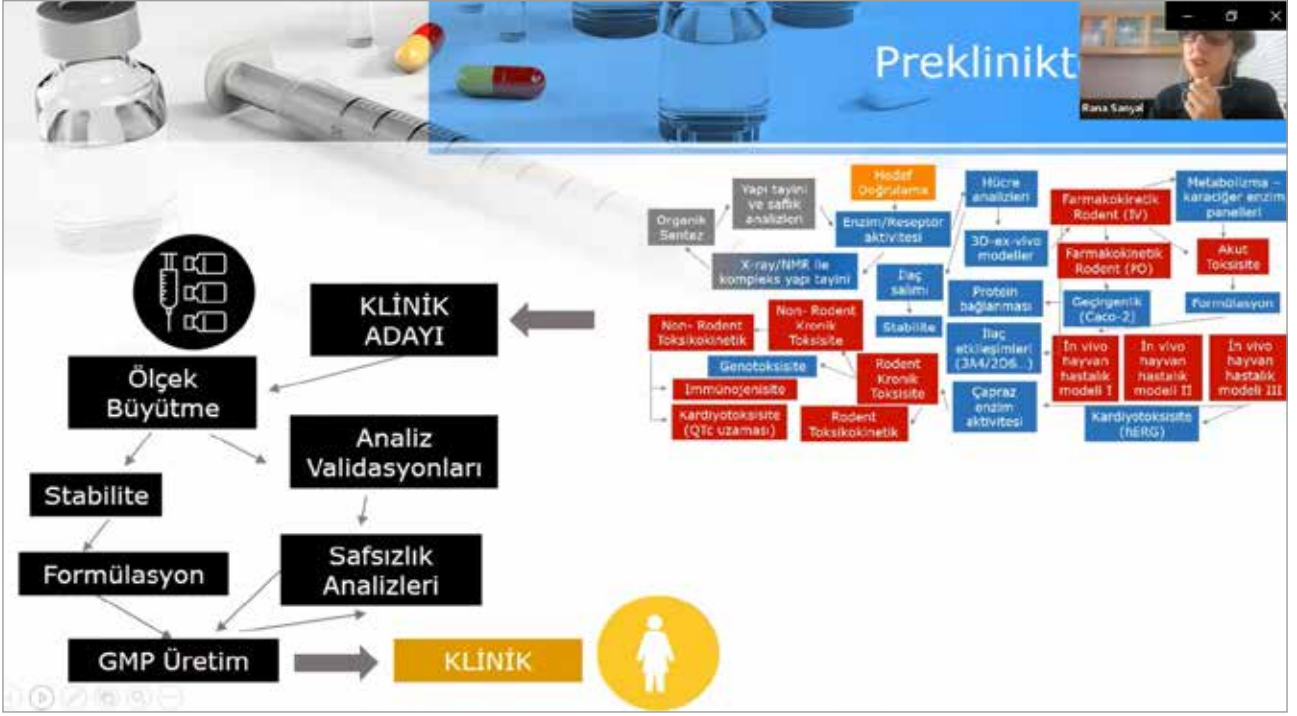
Buradaki aşamaları hepimiz biliyoruz ama prelinik

araştırmalar tarafında bir ekosistem ihtiyacı ve bu ihtiyacın içerisinde de partnerler neler ve Türkiye'nin nerelerindedir?

Burada bir ilacı yaparken bunun organik kimyadan sentezinden, biyolojik olarak hedef doğrulamasından başlayalım sonrasında -invitrolar maviyle, invitrolar kırmızıyla gösteriliyor- prelinik tarafında hepsinden birbirine doğru giden bir sürü çalışmadan bahsediyoruz.

Arkasından da klinik adayınız belli olduğu zaman bunun ölçek büyütmesi, validasyonları vesaireler gibi üretim adımlarından bahsediyoruz. Sonrasında da klinik çalışmaları var. Faz 1, 2, 3 zaten hepimizin çok iyi bildiği yerler.



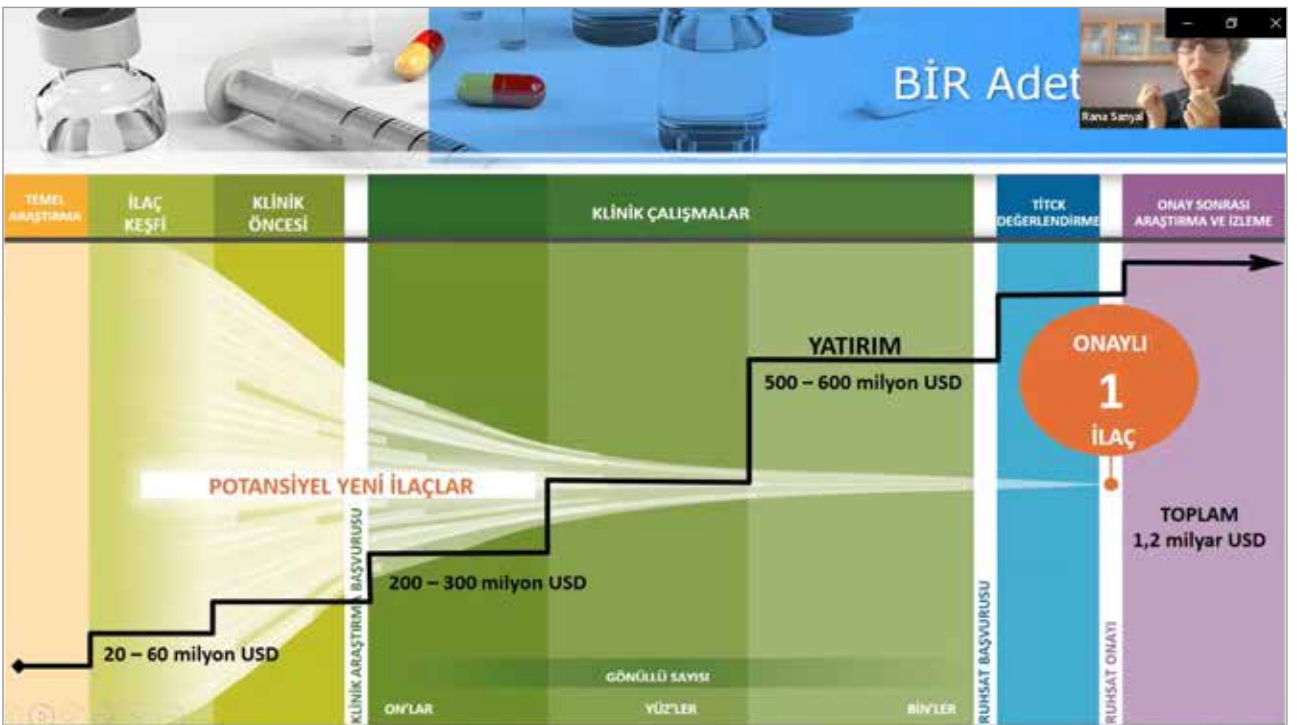


Bunların içinde de potansiyel bir yeni ilacınız varsa onaylı bir ilaca varma noktamız nasıl geliyor? Temel araştırmadan binlerce (2-5 bin arasında) molekül geliyor. En sonunda onaylı bir hale geldiği noktada elimizde bir ilacımız var. Burada prelinik noktasında 20-60 milyon dolar, klinik tarafta 1 milyar dolara yakın bir para harcıyorsunuz. Sonunda 1,2 milyar

doların üzerine çıkmış bir rakamı var.

Peki, her birine 1 milyar dolar harcıyıp yeni ilaçlar mı geliştirmemiz lazım? Her birine bu kadar para harcayacak mıyız?

Cevap: Hayır





Tabu-1: Yeni ilaç geliştirme çok pahalı ve uzun bir süreçtir.

Bir ilaç geliştirmek ortalama 10-15 yıl sürmekte ve bugün her bir yeni molekül için yaklaşık 2,6 milyar dolar yatırım gerekmektedir. Bu kadar zaman ve paramız yok, yapmayalım!

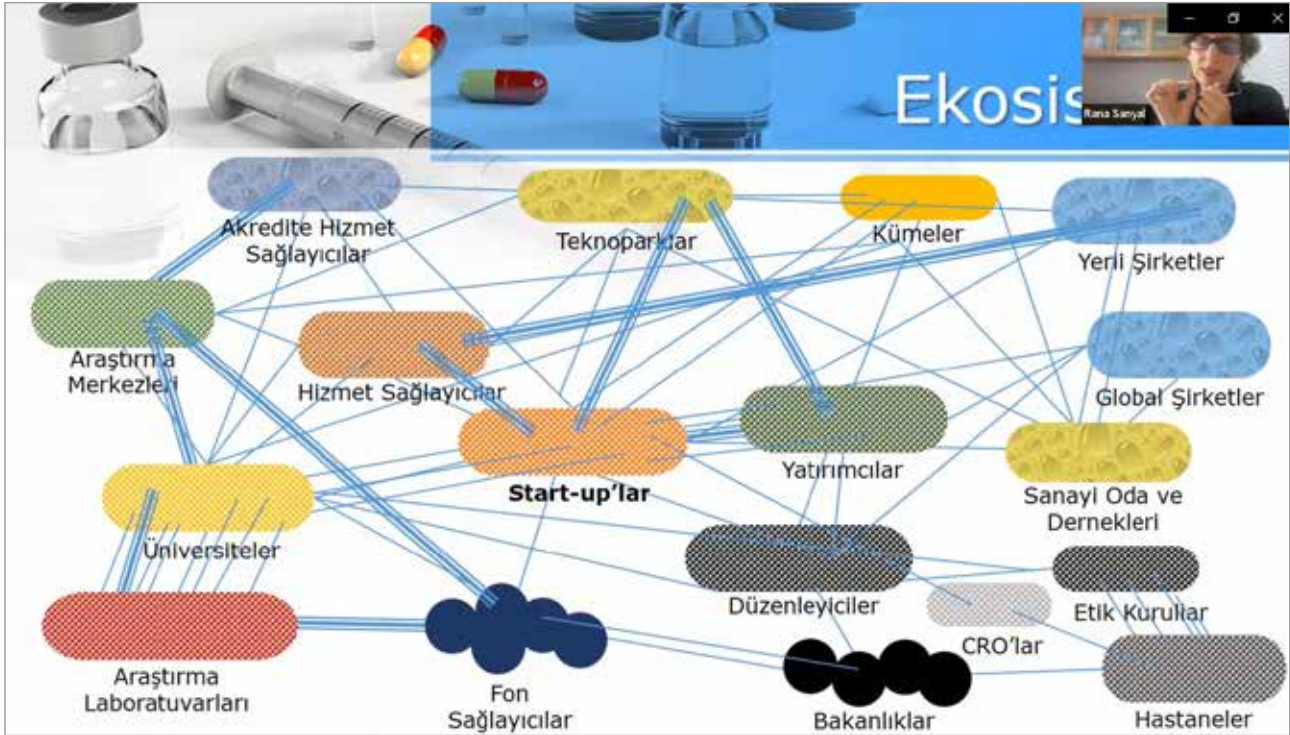
Tabu-2: Türkiye'de orijinal ilaç geliştirilemez.

Biz Jenerik, eşdeğer (ya da biyobenzer) ilaç üretebiliriz, bunu üretebilmek için de tek finansman modeli devletin alım garantisidir.

Türkiye'de iki tabumuz var. Devletin alım garantisinin de çok güncel olarak işlemediğini görüyoruz.

Bu tabuları yıkmadan yol alamayız...





Burada yeni ilaç yapmak gerekir kısmına geri döndüğümüzde; dünyada ilaç geliştirme işini kim yapıyor? FDA'nın 10 yıllık verisini görmekteyiz. Yeni ilaç geliştirirken araştırmayı kim yapıyor? Araştırmadan da kasıt Faz 1'in sonuna kadar ilacı kim getiriyor? Sonrasında ilaç başka el değiştirebilir.

Buradaki güncel data 2020'lere geldiğinde de gitgide artan bir oranda yüzde 70'lere gelmiş durumda. Start-up'lar, bizdeki adı ile girişimler ilacın yüzde 70 kısmını geliştiriyor ve sonra Faz 2 ve 3 kısmını büyük şirketler ele alıyorlar.

Ekosistem Oyuncusu 1: Temel Bilim Laboratuvarı

Polymer-drug conjugates

Biomater Sci (2020), 2600 – 10.
Polym Chem (2020) 7603-24.
Polym Chem (2020) 7137-46.
Bioconj Chem (2018), 29(6), 1885-1896.
Bioconj Chem (2017) 28(12), 2962-2975.
Biomacromolecules (2017) 18(12), 3963-3970.
ACS Appl Mater & Interfaces (2017), 34194-203.
Biomacromolecules (2017), 18(8), 2463-2477.
Mol Pharm (2017), 14, 1373-1383.

Targeted Polymer-drug conjugates

Drug Delivery & Translational Research (2021), 626-46.
Bioconj Chem (2019) 30, 1087-1097.
Molecules (2018), 23(7), 1570.
Bioconj Chem 2018, 29(6), 1885-1896.
Bioconj Chem 2017, 28(12), 2962-2975.

Micelles / nanoparticles

Hydrogels

Bioconj Chem. 2022, 33, 5, 839–847
Polym Chem, 2022, 13(18), 2595-2607
ACS Applied Polymer Materials 2021, 3(11), 5707-5716
ACS Appl Mater & Interfaces (2020), 56805-14.
Bioconj Chem (2020), 2116-24.
ACS Appl Mater & Interfaces (2018) 10(17), 14399-14409.
ACS Omega, 2017, 2(10), 6658–6667.
J Colloid Interface Sci (2017), 507, 360-369.
Chem Comm (2017), 53(63), 8894-8897.
Bioconj Chem (2017), 28, 1443–1451.
J Control Rel (2017) 246, 164-173.

Nanofibers

ACS Applied Polymer Materials (2022), 4(1), 1-17
Biomater Sci (2020) 5911-19.
ACS Appl Polym Mater (2020), 4026-36.
ACS Omega, 2019, 4 (1), 121–129.
ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10 (48), 41098–41106.

Magnetic Nanoparticles

Polymer Brushes

ACS Applied Polymer Materials (2021) 5707-16.
ACS Applied Polymer Materials (2021) 2507-17.
Biomacromolecules (2017), 18, 490-497

Functional Surfaces

SANYAL AB



Bir önceki görselde Faz 1'in sonuna kadar neredeyse 300 milyon dolara kadar ihtiyaç görünüyordu. "Hangi start-up'ın böyle bir parası var" dediğimiz noktada gerçek maliyetlerin bunları olmadığını, daha aşağıda bir yerlerde olduğunu görmeye başlıyoruz.

Bunun içerisinde bir ekosisteme ihtiyaç var. Parasını buldunuz bulmadınız tüm maliyetleri karşılayacağınız bir ekosistem. Üniversiteler, start-up'lar, yatırımcılar, bakanlıklar, şirketler vesaire...

Ekosistem dediğimiz şeyin binlerce start-up, yüzlerce üniversite, onlarca bakanlık arasında bağlantı olduğu ve bu bağlantıların ekosistemin her bir oyuncusundan daha kıymetli olduğunu (bağlantısal bütünsellik) görmekteyiz. Bu bağlantıları sağlamayı başardıkça yaptığımız işleri bir adım ileri götürmeyi başardık.

Neyi başardık ve nerelerde hala eksikiz?

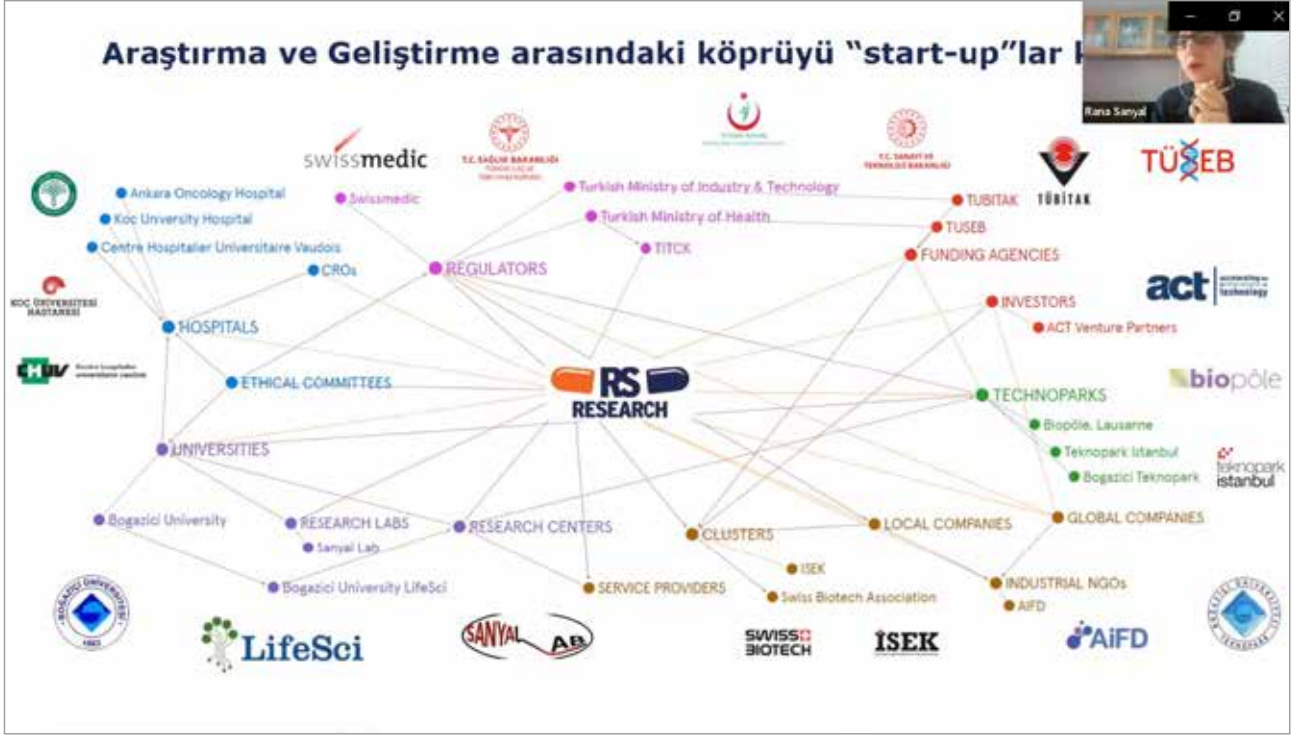
Ekosistemin oyuncularından bir tanesi, Boğaziçi Üniversitesi Kimya Bölümünde bir temel araştırma laboratuvarı Sanyalab. Malzeme üzerine yayın yapar, öğrenci yetiştirir, araştırma yapar ve o araştırmaların bir gün bir yere gitmesini hayal eder.

İkincisi yine Boğaziçi Üniversitesinde Yaşam Bilimleri ve Teknoloji merkezi. Az önce gördüğümüz

laboratuvar bu görselde solda görülen Research Labs dediğimiz yerden sadece bir tanesi. Burada 40'a yakın araştırma laboratuvarı var. Birtakım altyapılar var ve bu altyapılarla araştırma laboratuvarlarında geliştirilen çalışmaların çevirimi sağlanıyor. Yine bunların üretimi ile ilgili kurmuş olduğumuz birtakım altyapılarımız var. Sonrasında bunun kliniğe erişmesini özellikle de girişimler yolu ile sağlayabilmek için hem incubator, accelerator dediğimiz yapılarımız, bunların tamamını kapsayan bir sağlık endüstrisi kümelenmemiz ve bunun finansmanını sağlamak üzere kurguladığımız VC altyapımız var. Bunların tamamını start up'lara iletiyoruz ve bir değere dönüştürmeye çalışıyoruz. Bunun içinden bir örneği anlatacağım.

Ar ve Ge'nin arasındaki küçük "-" çizgisi, bu Start-up'lar bizim kafamızda. Start up'lardan bir tanesi de 7 yıl önce kurmuş olduğum şirket RS Research. Az önce gördüğümüz tüm bu noktaları birleştiren ve o noktaların birbirleri ile de bir miktar iletişime geçmiş olmalarını sağlayan araştırma ve geliştirme arasındaki Ar-Ge yazarken olan minik -'dir RS Research.

Bu şirket üniversitede geliştirilmiş olan polimerik yapılardan bir tanesi. Bir ilaç molekülünü

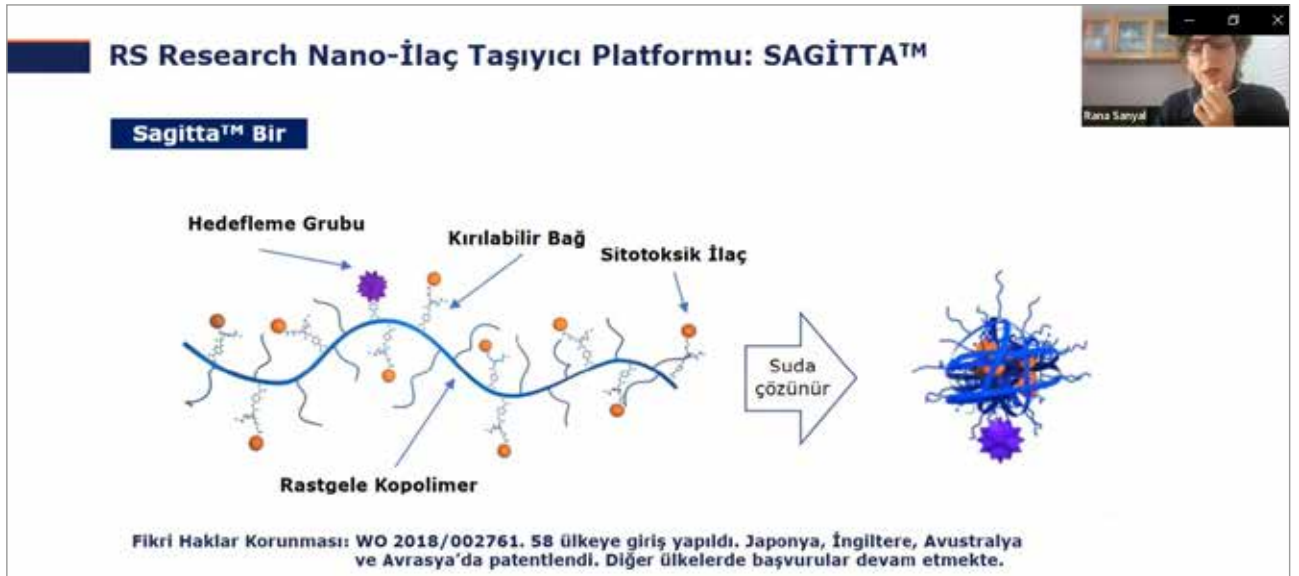


polimerik yapının üzerine kovalent olarak bağla bağlıyorsunuz, hedefleme grubu var, bir biyolojik grup bağlıyorsunuz, sonra görmüş olduğunuz nano ilaç oluşuyor. Göndermiş olduğunuz dokümanlarda nanotip olarak geçiyor ama medicine kelimesini Türkçeye ilaç olarak çeviriyoruz. Bu nano ilacın fikri haklarının tamamı korunmuş durumda. Fikri hakları ülkemizde. Dünyanın pek çok yerinde de korunmaya devam ediyor. SAGİTTA, Nano ilaç taşıyıcı platformun ismi. Bu taşıyıcı platformun üzerine pek

çok şeyi aslında yapılandırabilirsiniz. Böyle 3 değişik platformumuz var. Bir tanesini göstereceğim.

Bu örnekte en sonunda nelere doğru gidilebilir?

Aslında fikir çok büyük. Neye ihtiyacımız var konusundan da biraz bahsedeceğim. Bu RS Research'in duvarlarından birindeki bir resim. Bir hastanın tümörünün boyanmış kesiti. Gittiğimiz nokta; tümör hücresinin üzerindeki reseptörleri





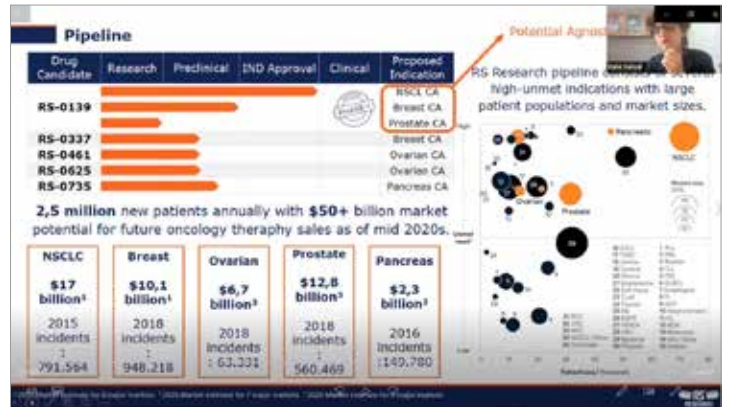
hedflemek. İlaç akıllı olsun, sadece tümörün içine girsin ve vücudun geri kalanına yan etkilerini göstermesin. Tüm çalışma bunun üzerine. Kahverengi olarak gördükleriniz de o reseptörlerin slider olarak boyanmış resmi. Bu hücrenin bir mikro kesiti. Bu resimdeki boyamaları yapabilecek teknik yetkinlik Türkiye’de mevcut. Ancak elimizde burada yaptığımız boyamalarla Türkiye’de geri kalan kanserler içinde aynı tip kanserde bile genetik datayı karşılaştırabileceğimiz hiçbir veri yok. Her bir slide için tüm genetik veriyi tekrar taramaya ihtiyacımız var. Burada da doğal olarak çok maliyetli bir şeyden bahsediyoruz. Halbuki o data tüm Türkiye’ye saçılmış vaziyette. Pek çok yerde yapılmış da var. Ancak erişimimiz yok. Bu molekülün şu anda gittiği nokta.

Bir sonrası aynı taşıyıcıyı MR ve PET ajanları olarak geliştirme çalışmaları devam ediyor. Bunun bir neuroprotective ajan olarak iç kulağa ilaç gönderimi. Burası kanser olmak zorunda değil, nadir hastalıklara giren bir nokta. Bunun içinde devam eden projelerde inhalasyonla akciğere ilaç gönderme üzerine var. Nadir hastalıkları aynı kanseri ayrı konuşuyoruz gibi ama aynı şekilde kanser içerisinde de nadirler var ve aslında nadir bir kansere ilaç geliştirdiğiniz zaman sonra indükasyon genişletmesi ile bunu dünyada daha büyük pazarlara satmanız mümkün. O nedenle burada yaptığımız çok ciddi çalışmalar var. Küçük bir hasta grubunda ilacı onaylatmak nispeten daha kolay. Burada neuroendocrine tümörler örneğini verdim ama pek çok kanser üzerine çalışmalar devam ediyor. Burada bir de antibody ilaç konjugatlarından bahsetmek istiyorum. Geçen hafta boyunca European Society for Medical Oncology (ESMO) devam ediyordu.



Dünyada bir ASCO ve bir de ESMO var. Medikal onkolojide Avrupa’daki klinik biyoonkoloji alanında en büyük toplantı. Antibody polymer conjugates (ADCs)’ler orada malı götürdü. ADCs’ler neden şimdiye kadar çok yoklardı? FDA ilk kez ADCs’lerin onaylanması için gereken süreçlerin protokolünü 2019 yılında yayınladı. O zamandan bu zaman kadar da sanıyorum 7 ya da 8 ADCs onaylandı. Piyasada toplam 11’e ulaştı. Ancak tabii bunlar normal antibodye göre çok daha pahalı ilaçlar. Onun için bunları Türkiye’ye getirme ihtimalimiz yok ancak kendimiz geliştireceğiz ve tüm dünyaya buradan vereceğiz ki kendi hastalarımız da yararlanacaklar. Bu nano ilaçlarda dünya nereye doğru gidiyor diye soracak olursanız en yukarıda birincil grup olarak ADCs’ler görünüyor.

Bunun için de RS ne yapıyor? RS Research’in birinci molekülü klinik araştırma için Sağlık Bakanlığı TİTCK’dan onayını aldı. Faz 1 çalışmalarına başladı. Bu Türkiye’de sıfırdan böyle bir laboratuvarından gelip de insana ulaştırmayı başardığı ilk ilacımız. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde çalışmalar devam ediyor. Ancak bu agnostik bir yapı, yani pek



çok kanser hücrelerine gidebilecek bir durumda. Faz 2 çalışması büyük ihtimalle sepet olacak ve farklı kanser türlerine de çalışmalar devam edecek.

Görselde sağdaki toplu grafiğe dikkatinizi çekmek isterim. Bir unmet need ve bir de hasta sayısı var. En sağ yukarıdaki -NSCLC- en kıymetlisi, daha çok hasta daha çok pazar demek. Ancak bunun yanında unmet need dediğimiz yerde “bizim buna başka bir ilacımız da yok” dediğimiz yerler aslında çok yüksek. Bir hastalığa geliştiriyorsunuz ama pek çok tümördeki reseptör kullanacağı için, “başka kanserlere de kullanacaksınız” dediğimizde pazarı çok büyütme mümkün. Bu pazara da sadece Türkiye değil, tüm dünya olarak baktığınız zaman görselde gördüğünüz RS Research’in şu anda payt line’ında gördüğünüz ve yukarıda olan moleküller diyebileceğimiz 5 endikasyonun yıllık 2,5 milyon yeni hastası var. Dünya’daki pazar büyüklüğü 50 milyar dolar. Yani yeni bir şey yapıyorum dediğinizde artık milyonları değil milyarları konuşmaya başlıyorsunuz. Kazancımız oraları geliştirdiğiniz zaman olmaya başlayacak. Bunu hastaya ulaştırmayı nasıl başardık?

Bu çalışmalara başladığımızda en sonunda Türkiye’de özellikle sitotoksik alanda üretim yapabilen, daha doğrusu şişeleme yapabilen toplam 4 tesisimiz vardı. Bunun başlangıcını da düşünün, burada bir sentez adımları var. Organik sentez yapabilen kapabilitede toplam 11 tane var. Çok sayıda ilaç şirketimiz var olmakla birlikte üretim kapasitemiz oldukça düşük. Üretim derken şişeleme değil, kimyasal reaksiyon yapabilen tesis üzerinde üretim olarak kullanmaktayım. Şişeleme/fill and finish kısmını nispeten daha geniş yapıyoruz. Kanser ve sitotoksik ajan dediğimizde burası da

kısıtlı, burada Türkiye’de fill and finish de yapabilen sadece 4 tesisimiz var. Üretim tesislerimize ilişkin Sağlık Bakanlığı elindeki doğru rakamlara daha hakimdir ama 3 ya da 4 tesisin şu anda üretim yapabilir, sentez yapabilir olduğu bilgisi de mevcut. O nedenle bunu gerçekten de özellikle küçük boyutta üretebilmek için süreç uzun, yetkinlik fazla. Yani siz yeni bir şey keşfedeceksiniz, tamam ama ondan sonra bunu hastaya/insana verebilmek için GMP kalitede üretmek zorundasınız. GMP olarak üretebileceğiniz tesis ile ilgili olarak da klinik araştırma için küçük bir üründen bahsediyoruz. Biyo simülasyonlarda hacim büyük, piyasa belli, karakterizasyon parametreleri, her şey belli. Yeni bir şey yaptığınız zaman o karakterizasyon parametreleri ilk kez siz yazıyorsunuz. Bu yetkinlikten bahsediyorum. Ülkemizde bu yetkinliği geliştirmeyi başardık. Sonrasında da şu anda Teknopark içerisinde bir üretim tesisi 2011 yılı Ağustos ayından Sağlık Bakanlığında GMP onayını aldı. Buradan çıkan vialler şu anda hastaneye gidiyor. Boyut olarak çok küçük, klinik araştırma üretebilir boyutta ama Türkiye’ye kazandırılmış 11 adet sentez yapabilir dediğimiz yerler arasında bu on ikincisi, şu anda işler durumda ve bilfiil çalışıyor. Hiç iş planımızda olan bir konu değildi ama başka bir şekilde üretebilmeyi başaramadığımız için böyle bir yeri yapmak zorunda kaldık. Üretim tesisi kurmamız gerekti.

Peki bunları yapmayı nasıl başardık?

Çok eski değil. Tüm bu işleri yaptığımız süre 5 yıl. İlk önce 2017 yılında bir tohum yatırım var. 2019 yılında TÜBİTAK SADE projesi var. Sonrasında 2020’de Sağlık Bakanlığında IND dediğimiz “klinik araştırmaya başlayabilir” şekilde -birtakım gereklerin yerine getirdiği, GMP üretebilirseniz tabi ki başlayabilirsiniz gibi- bir ön onayımız var. Sonrasında 2021’de bir üretim sertifikası ve aynı yıl hasta almayı başarabilmiş bir klinik araştırma çalışması var. Bu çok gurur duyduğumuz bir şey. Çünkü TİTCK’nın verdiği en altta yer alan Ar-Ge kodu ARG-001. Araştırmadan bu adıma gelmeyi başarmış ürünümüzü. Bundan sonra bunun Faz 2’si gelecek ve ardından payt lineda gördüğümüz diğer moleküllerin Faz 1’leri gelecek. Faz 1’e gelmeye hazır hale gelmiş 2 molekül daha var elimizde. Yine geçen





yılın son aylarında 12 milyon dolarlık bir yatırım turu tamamlandı. Bu yatırımla aslında bunun Faz 1'i ve Faz 2'si devam edecek. Doğal olarak bu işin içinde bir hamle başvurusu da var ama gerçekten hamle tarafı, özellikle yatırımların şirketlere verilmesi tarafı zorlu. Parayı önce harcamanız sonrasında

da belki geri almanız deneyimi yaşadığınızdan sonra cebinizde gerçekten önce bir para olması gerekiyor. Ancak öncesinde tohum yatırımı arkasından da seri A yatırımı bize gerçekten dünya çapında ümit vaat eden şeyler olduğu zaman bunlara yatırım bulmanın mümkün olduğunu gösterdi. Buraları





yapmayı başardığımızda yani piyasanın dünya olduğunu, sadece Türkiye olmadığını göstermeyi başardığınızda aslında bunların devamı gelecek.

Bütün hikaye bir temel bilimler laboratuvarından en sonunda şirket kurarak hastaya ulaşmayı, insanlara doz vermeyi başardık.

Etki konusunda başta “hastaların ilaca erişimi yok” diye başlamıştım. Tüm bu olayda en büyük gördüğüm “hastalar için tedavi şansı”nın yaptığımız katma değer içinde en altta ve en minik kısım olduğu. Sonrasında üretimde yenilikçi kapasite az önce örneğini verdiğim GMP tesis. Arkadan gelen pek çok molekülün üretilebilmesini sağlayabilecek Türkiye’nin TURCORN’larından biri olmak. Ciddi bir klinik araştırma yetkinliğini Türkiye’ye getirmeye başardık. Şöyle ki; meğerse biz Faz 1 onkolojide hiç gerçek bir Faz 1A yapmamışız. Bu beni çok şaşırtan bir şeydi. Klinik, hastane, her şey var gibi görünüyordu. Faz 1A’nın tasarımını yapma, yani bir klinik araştırmanın tasarımını yapma yetkinliğini Türkiye’deki araştırmacılara aktarmayı başardık. Bunları hep yurtdışından hizmet alımlarıyla yapmıştık. Beşincisi ve benim en çok önemsemişim etki ise bunun Türkiye’de yapılabilirliğini gösterince araştırmacılara umut aşılması oldu.

Bu slaytlar “biz biyo benzerlere takılı kalmak zorunda değiliz, biyo yeniye de yapabiliriz”in mesajı. Ben eczacı değilim, doktor değilim, bildiğiniz kimyagerim. Bunu ben yapmayı başarabildiysem buradaki araştırmacıların zaten hepsi yapar, burada olmayan araştırmacıların da çoğu yapar.

Biz biyo benzerlere takılı kalmak zorunda değiliz, biyo yeniye de yapabiliriz



Doç. Dr. Meral Yüce Kurt

Sabancı Üniversitesi Doğa Bilimleri ve Mühendislik Fakültesi Öğretim Üyesi
Sabancı Üniversitesi SUNUM Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi - Araştırmacı

Aynada Gördüklerimiz

İmmünterapide kullanılan özellikle monoklonal antikor temelli biyoteknolojik ilaçların yerli bir şekilde üretiminin desteklenmesi için KAMAG ve benzeri projelerle sınırlı sayıda da olsa ciddi destekler verilmiş ve belli altyapılar oluşturulmuştur. Bu projelerden elde edilen deneyimlerin ve oluşturulan altyapıların ihtiyaçlarımızı karşılamak üzere kullanılması adına, çözüm odaklı yaklaşımların ivedilikle benimsenmesi gerekmektedir.

- KAMAG ve benzeri projelerin sürdürülebilir olması sağlanmalıdır. Bu anlamda en büyük problemlerden bir tanesi artan kur, enflasyon vesaire gibi sebeplerle en basit zarf malzemeleri dahi erişilebilir olmaktan çıkmıştır.
- Preklinik ve klinik çalışmaları yapacak yetkinlikte merkez sayısının olmaması veya az sayıda olması, akademi ve sanayi iş birliğinin daha önceden öğretilmemiş olması ve bu konuda deneyimsiz kalınması önemli bir diğer eksiklik olarak karşımıza çıkmıştır.
- Hem küçük moleküller hem de yeni moleküllerin

geliştirilmesi konusunda destek verilmesi ve belki bu alanda spesifik merkezlerin kurulması, araştırmacılar ve ilgili teknik ekiplerin yetiştirilmesi gibi yeni stratejik hedefler oluşturulabilir. Bu ekiplerin özellikle multidisipliner veya/veya interdisipliner alanlardan gelmesi, alanlarında yetkin bireylerden oluşması hususuna dikkat çekilmelidir.

- Araştırmayı ve üretimi özendirecek maddi destekler sağlanmalıdır.

Hızlı tanı kitlerinin geliştirilmesi konusunda da odaklanılmak gerekmektedir.

Bu problemi özellikle pandemi sürecinde acı bir şekilde deneyimlemiş olduk. Tanı kiti geliştirme ve üretimi konusunda bazı sıkıntılarımız mevcut. Özellikle “lateral flow assay” dediğimiz (örn; hamilelik tespitinde evde kullanılabilen testler gibi) hemen cevap veren tanı kitlerinin geliştirilmesi sürecinde Covid-19 reseptörlerine, antijenlerine veya antikorlarına yeterli miktarda erişim sağlanamamıştır çünkü yerli üretim yapan firma sayısı yetersiz kalmıştır. “SOP” ismini verdiğimiz operasyon

prosedürleri yerli yerince oturtulmuş, validasyonları yapılmış tekniklerle sürdürülebilir üretim yapabilen, standart prosedür uygulayan firmalara erişim sağlanması çok güç olmuştur.

Yaptığımız iş doğrumu?

Standart ölçüm yapabilecek, prelinik, klinik, in vitro çalışmalar ya da faz çalışmalarını gerçekleştirebilecek merkezlere olan ihtiyacımız bu stratejik hedeflerin hayata geçirilmesiyle birlikte artacaktır. “Yaptığımız iş doğru mu” noktasında standart ve bağımsız denetleme yapabilecek merkezlerin oluşturulması/var olanların dönüştürülmesi de önem arz etmektedir. Özellikle biyoloji veya tıbbi bilimler çalışmalarında bu sıklıkla karşılaşılan bir sorundur, çünkü deneysel tekrarlanabilirlik düşüktür. Tekrarlanabilirlik çalışmalarının aynı zamanda farklı laboratuvarlarda da yapılması gerekmektedir. Bunu devlet kontrolünde yapacak bir merkez olursa bu çalışmalar hız kazanacaktır. En azından projelerden çıkan ürünlerin hızlıca test edileceği, belli bir regülasyona uyup uymadığını ilk elden anlayabileceğimiz, seri karakterizasyon yapabilen merkezler oluşturabiliriz ya da var olan, yetkinliği olan merkezlerin bir kısmını yeterli cihaz desteği ve insan gücünü sağlayarak bu konuda dönüşüme açabiliriz.

Cihaz ve ekipman bakımından da dışa bağımlılıktan kurtulmak önemli...

Yüksek Ar-Ge nitelikli ürünlerin yanı sıra basit laboratuvar malzemelerinin ve kimyasallarının ya da

plastiklerinin yerli üretimi ile ilgili de stratejik hedefler koymamız gerekmekte ve hali hazırdaki temel üreticileri bilgilendirmek ve/veya yönlendirmek gerekmektedir.

Basit laboratuvar malzemeleri üretimi ile birlikte ilgili üretim cihazlarının ve teknolojilerinin de üretilmesi hedeflenmelidir. Bu bağlamda şu anda var olan akademik veya sanayi profilinden çok daha farklı bir profil ile, belki mühendis ağırlıklı bir profille farklı stratejik hedef toplantıları yapmak gerekebilir.

Ar-Ge süreçlerinde yapay zeka

Son yıllarda dünya genelinde oldukça popülerlik kazanan makine öğrenmesi, yapay zeka, derin öğrenme veya yazılım temelli yaklaşımların AR-GE süreçleri ile entegrasyonunun da verim ve kalite açısından önemli avantajlar sağlayacağı düşünülmektedir. Dolayısıyla tanı ve tedavide yapay zekanın önemini geç kalmadan kavramak ve bu konuda yetkin birimler oluşturmak ülkemiz için faydalı olacaktır.

İnsan kaynağına yatırım

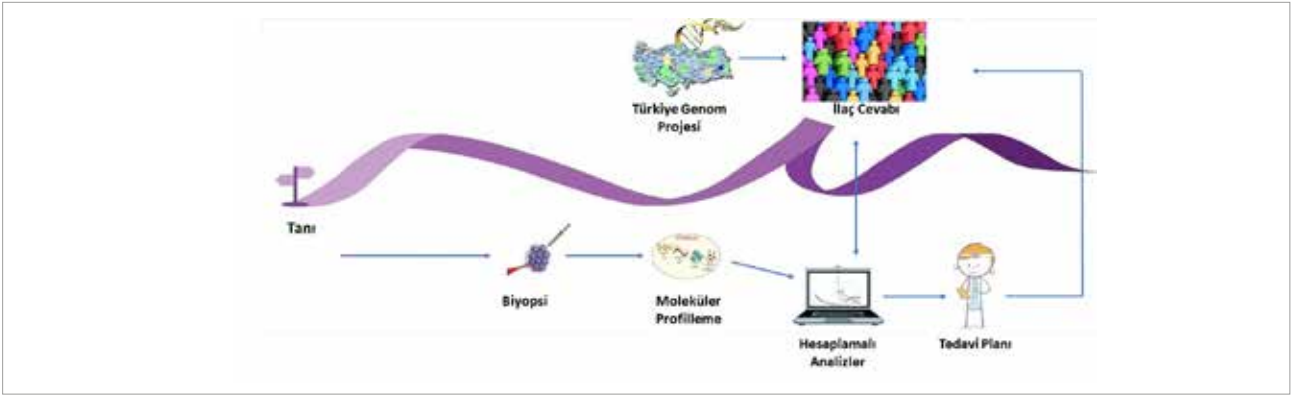
Tüm bunları gerçekleştirmek üzere teknik ve teorik alt yapısı mevcut, motivasyonu yüksek araştırmacı, akademisyen, sanayi personeli, öğrenci, bursiyer, teknisyen, klinisyen ve/veya işin içine girecek diğer pek çok farklı uzmanlık alanında yetkin insanlar yetiştirmek ve en önemlisi var olanları korumak, stratejik önceliğimiz olmalıdır. Proje bütçelerinde devletimizin uzanabildiği yerlerde bu bireylere destek verilmesi gerekmektedir.



Prof. Dr. Dilek Telci Temeltaş

Yeditepe Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü

Neyin Bozuk Olduğunu Bilemezsen Onu Tamir Edemezsin

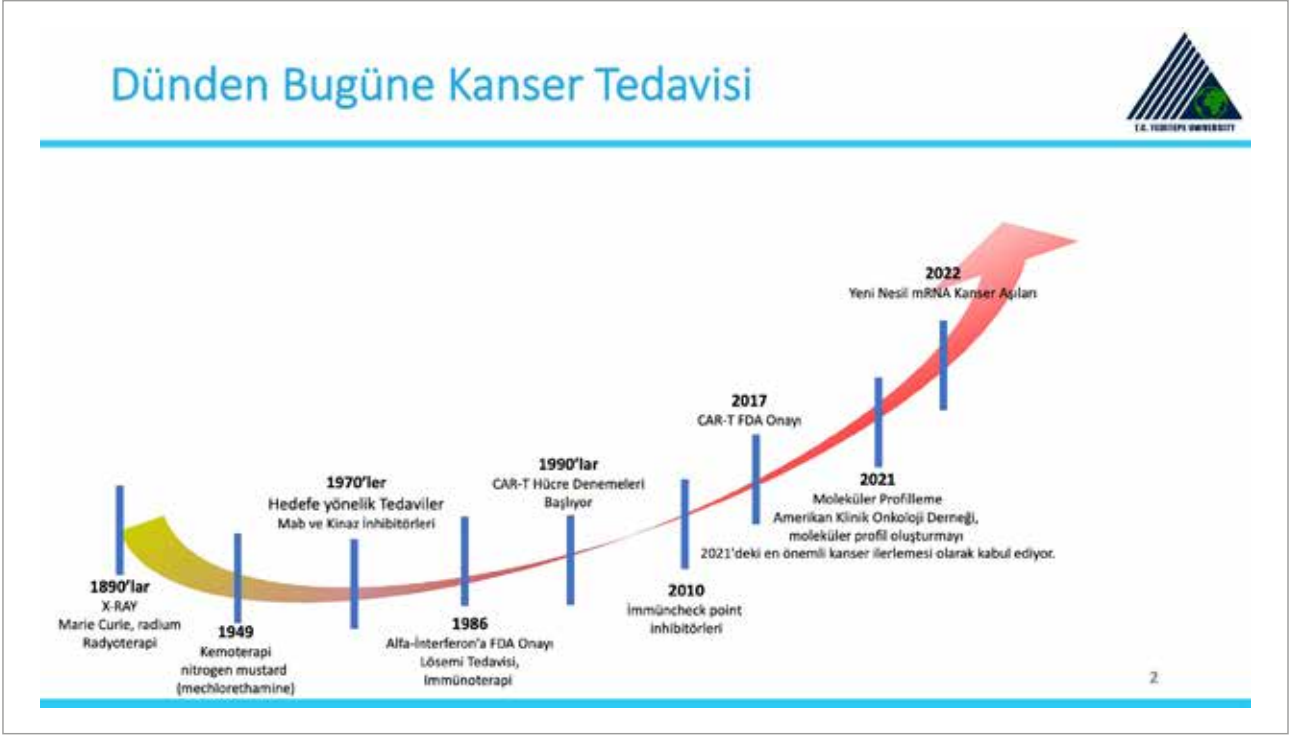


Her hangi bir hastalığın tedavisinde motto, “neyin bozuk olduğunu bilemezsen onu tamir edemezsin”dir. O nedenle kanser araştırmaları, kanser sürecinde hücrede normalin aksine seyir eden sinyal yollarına ve özellikle de moleküler hedef bulma üzerine yönelmiştir. Bu çalışmalar yürütülürken farklı yaklaşımlarla kanser hücrelerini normal hücreden ayırt edecek yeni ve özgün moleküllerin keşfine yoğunlaşılır. Aynı zamanda ilaç kombinasyon çalışmaları yaparak, kombine ilaçların hedefledikleri yollarda yer alan ve ilaç direncinde önemli rol oynayabilecek yeni moleküllerin ve/veya moleküler mekanizmaların keşfi söz konusu olmuştur. Hali hazırda böbrek kanseri tedavisinde Uluslararası platformda da patentlediğimiz kombine ilaç tedavi protokolümüz bulunmaktadır. Araştırma kapsamımızda,

Türk popülasyonunda kanser ile ilişkilendirdiğimiz genetik varyasyonların gen editleme ve crispr teknolojisi ile hücre modellerinin oluşturulması ve bu varyasyonların kanser gelişimi üzerine etkisinin mekanistik olarak açıklanması da bulunmaktadır.

Öncelikle genelden özel hedefli tedavilere nasıl odaklanıldığını göstermek için dünden bugüne kanser tedavisi üzerine konuşmak isterim.

1890’larda, Marie Curie X-Ray ve radyoizotop radium’un keşfi ile modern radyoterapinin ilk temellerinin atıldığı çalışmalar ile başlıyoruz. 1949’da azot hardalı Mechlorethamine’nin kemoterapi ajanı olarak kullanılması ve bunu takiben Cisplatin ve Taksol ilaçlarının bulunması geliyor. Hedefe yönelik



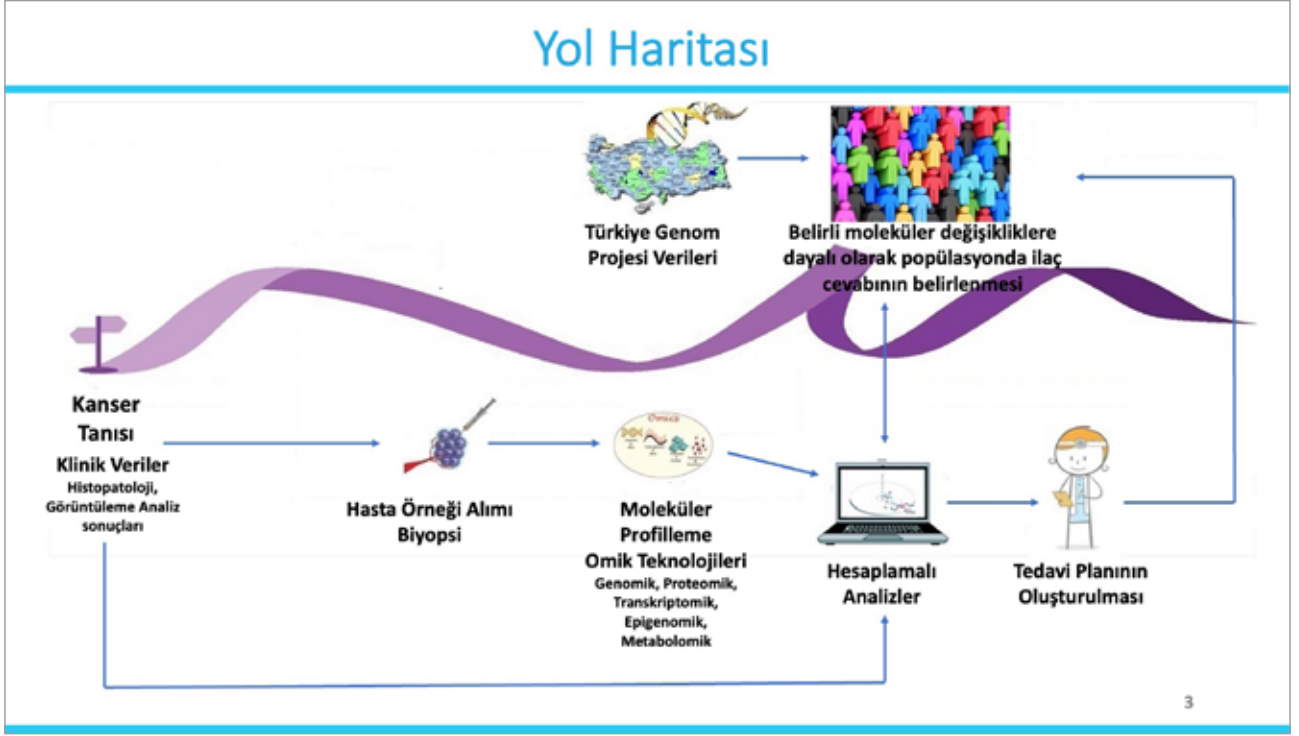
tedavilere yavaş yavaş adım atılmasına ise 1970'lerde (hedefe yönelik tedaviler, mab ve kinaz inhibitörleri) Tamoksifen ile başlanıyor. Selektif estrogen reseptör modülatör olarak göğüs kanseri tedavisi FDA tarafından onaylanıyor. 1986'da Alfa-İnterferon lösemi tedavisinde, immünoterapi ajanı olarak FDA'dan onayı alıyor. 1990'larda CAR-T hücre denemelerine başlıyor. O sırada B hücresi malignitelerini tedavi edebilmek için CD 20'yi hedefleyen Rituksimab monoklonal antikorunu hedefli ajan olarak tedavide kullanılmaya başlanıyor. 2010'de İmmün-kontrol-Noktası inhibitörleri piyasaya giriyor. 2017'de CART-T FDA onayı alıyor. 2021'de Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, moleküler profillemeyi oluşturmayı 2021'deki en önemli kanser ilerlemesi olarak kabul ediyor. 2022'ye geldiğimizde bu oluşturulan moleküler profilleri kullanarak, yeni nesil mRNA kanser aşalarının geliştirilmesini konuşuyoruz.

Biz neredeyiz?

Aslına bakacak olursak 2017'de start alan Türkiye Genom Projesi verileri ile bir moleküler platform oluşturmaya başladık. O yüzden daha kısa vadede düşünerek bir yol haritası çizmekte yarar olacağını düşünmekteyim. İlk etapta, kanser tanısı alan hastadan öncelikle sıvı ya da katı biyopsi ile örnek alımı yapılmaktadır ve bu örneğin moleküler profillemesi önem taşımaktadır. Türkiye'de üniversitelerde ve farklı enstitülerde muazzam

bir altyapımız olduğunu düşünüyorum. Burada omik teknolojileri kullanacak merkezlerin kurulması ya da maliyet bakımından daha etkin olmak için hali hazırda var olan bu altyapının bu çalışmalara entegre edilmesi önemlidir. İlaç cevabının belirlenmesinde, -ki bu ilaç cevabı CART-T hücre cevabı dahi olabilir- genomik, proteomik, transkriptomik, epigenomik, metabolomik çalışmaların ve hastanın mikrobiyotasının daha önemli olduğunu görmekteyiz. Son literatürde (2022) kanserin mihiyen taşlarının 10'dan 14'e çıkmasıyla kanser gelişiminde epigenomik mikrobiyotanın önemi ortaya çıkmış durumda. Yol haritamızda, elde edilen moleküler profillemeye verisini işleyebilecek sinir ağını kurabilecek biyoteknoloji, ve/veya biyoinformatik enstitülerinin Sağlık Bakanlığı'nın ya da TÜSEB'in altında bir yapıyla kurulması önemlidir. Bildiğim kadarıyla Türkiye Genom Projesi stratejisinde bu yol haritası detaylandırılmıştı. Bu stratejinin hayata geçirilmesi ya da üniversitelerde bu alanda çalışan hocaların katılacağı bir platform oluşturulması ile bu hesaplamalı analizlerin sadece moleküler profillemeye değil, klinik verilerle birleştirilerek histopatoloji, görüntüleme analiz sonuçları elde edilmesi, e-nabız'dan bu veriler çekilerek başka bir platform oluşturulması ve bu platforma sonunda da bir tedavi planının oluşturulması ilaç israfını önleyecektir.

Buradan hedeflenen kendi kendine yeten bir ekosistem oluşturulması olacaktır. Yüksek miktarda veriye sahip



olduğumuzda, genomik profildeki mutasyonları tahmin etmek için belirli genetik profilleri tanıyan algoritmaları içeren makine öğrenimi de geliştirilebilir. Böylelikle hastaları genomik temelli ve medikal protokollere göre belirli gruplara ayırarak daha etkili tedavileri mümkün olabilir. Oluşturulacak algoritmalara Türkiye Genom Projesi kapsamında toplanan verilerin aktarılması gerekmektedir.

Yukarda bahsi geçen teknolojilerin çok pahalı olduğu aşikar olmakla birlikte, bu teknolojiler için kullanılacak sarf malzemeleri ülkemizde üretirsek, zaten altyapımız var. O zaman bir nebze bunların maliyetlerini düşürebiliriz.

Kanser ve nadir hastalıkların tanı ve tedavi sürecinde yapılan çalışmaların yüksek maliyetli olmasının ve bütçelerin yetmemesi ile ilgili olarak iki neden görmekteyim, birincisi Türkiye'de bu reaktiflerin üretilmemesi, ikincisi ise Avrupa Birliği projesinden aldığımız her malzemenin gümrükten muafiyeti varken, Türkiye'de ulusal bütçelerle yürüttüğümüz projelerimizde aldığımız ve yurtdışından gelen hiçbir malzemenin gümrükten muafiyeti yok maalesef... Kısıtlı bütçelerle çok şey başarmaya çalışıyoruz ama bir tarafımız yarım kalıyor ve istediğimiz başarıya zor ulaşıyoruz.



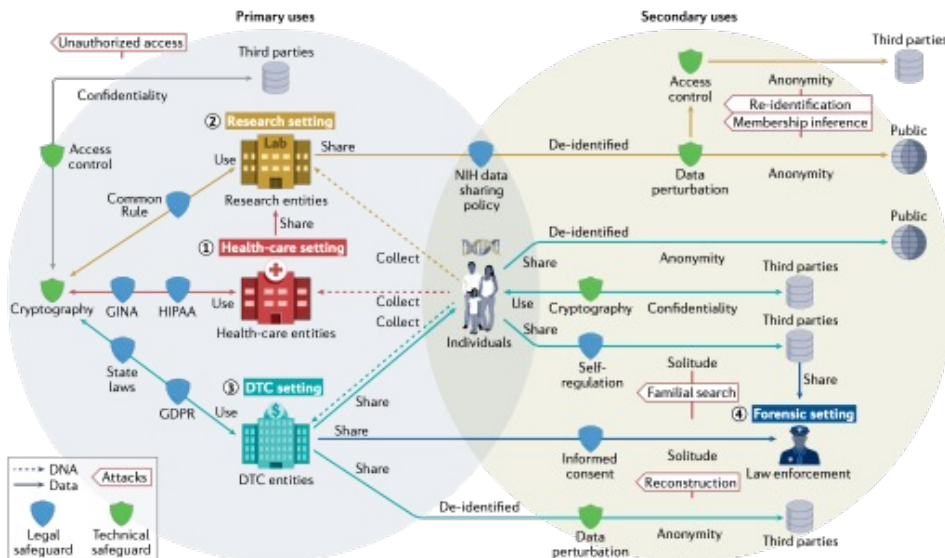
Doç. Dr. Gökhan Karakülah

Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

Genetik Veriler Kimliksizleştirilip Araştırmacıların Kullanımına Sunulmalı

Bildiğiniz üzere genetik verinin paylaşımı ve kullanımı oldukça karmaşık olup, bunların yasal, etik ve sosyal yönleri bulunmaktadır. Sağlıkla ilişkili genetik verinin merkezinde insan bulunmaktadır. Genel olarak baktığımızda bu veriler araştırma amaçlı olarak, sağlık hizmetleri esnasında ya da Türkiye’de çok yaygın olmasa da ‘direct consumer genetic’ dediğimiz, tüketici genetiğine yönelik -bunlar tabii Avrupa ve Amerika’da

çok daha yaygın- yollar ile insanların genetik verileri toplanmaktadır. Toplanan bu verilerin her biri aslında farklı yasal düzenlemelere tabi durumdadır. Amerika’da GINA ve HIPAA ile araştırma amaçlı toplanan veriler ise Common Rule tarafından, yine tüketici genetiği tarafında kalan veriler Avrupa’da GDPR ya da farklı uygulamalarla düzenlenmektedir.



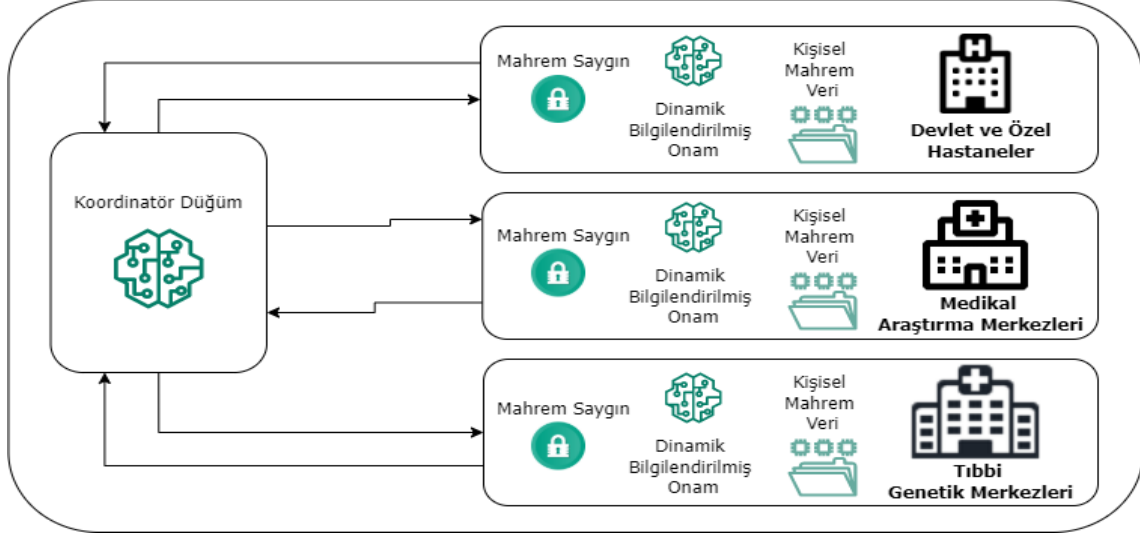
Türkiye’de genetik veriler ise Kişisel Verilerin Korunması Kanunu çerçevesinde hassas veri niteliğindedir. Aslında doğru yaklaşım ve araçlarla verileri işleyip, düzenlemelere uygun bir şekilde sakladığınız sürece insan genetik verileri paylaşılabilmekte, araştırma ve geliştirme amaçlı tekrar kullanılabilir.

Silos of genoma data collection are being transformed into seamlessly connected, independent systems...

Dünyada yeni nesil dizileme tekniklerinin ilk çıktığı dönemlerden bu yana veri siloları bulunmaktadır. Yani merkezi sistemlerde araştırmacıların verileri tek bir alanda depolanması şeklindedir. Ancak verilerin hacmi zaman içerisinde büyüdükçe bu yaklaşımın verimsizliği ortaya çıkmıştır. Son dönemde alternatif olarak federe sistemler ile genetik verinin her kurumun kendi verisinin üzerinde kendisinin söz sahibi olduğu, ancak aynı zamanda diğer araştırmacılara da açabildiği sistemler, yaklaşımlar olanaklı hale gelmiştir.

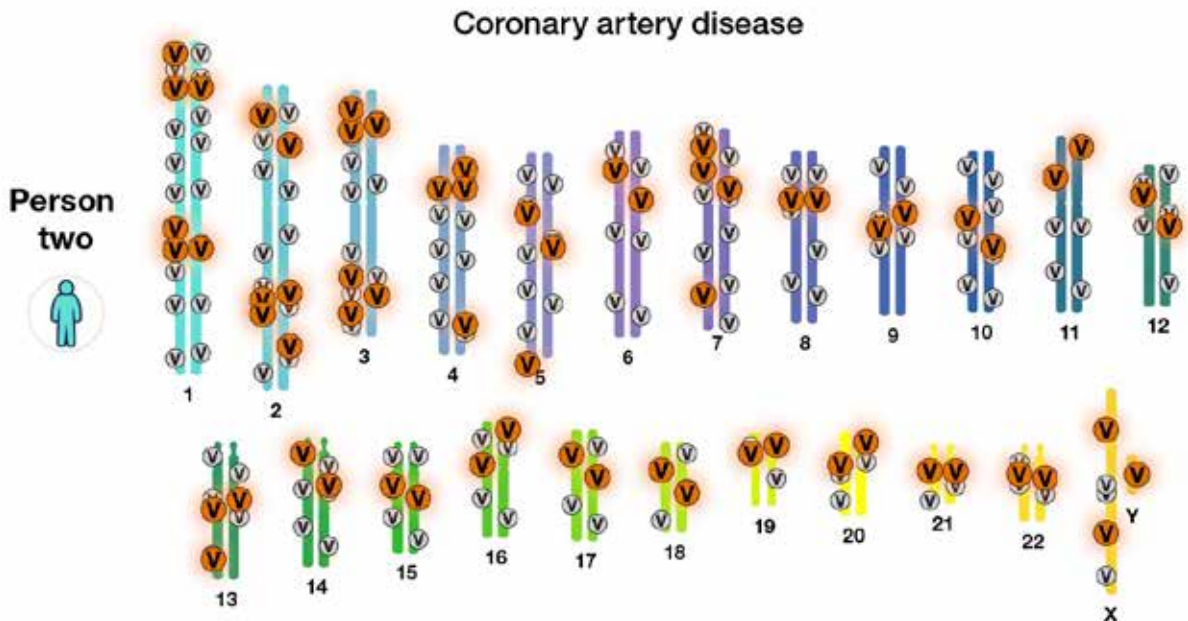
Federe yaklaşımlarla ilgili the Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH) tarafından birtakım politikalar oluşturmaya başlanmıştır. Tamamen ücretsiz bir şekilde açık kaynaklı olarak kullanıcıların erişimine sunulmuştur.

Federe yapıların kapsamlı son örneklerinden biriside GA4GH'in ürettiği araçların kullanılması ile Kanada'da genomik sağlık uygulamaları için dağıtık bir altyapının geliştirilmesidir.

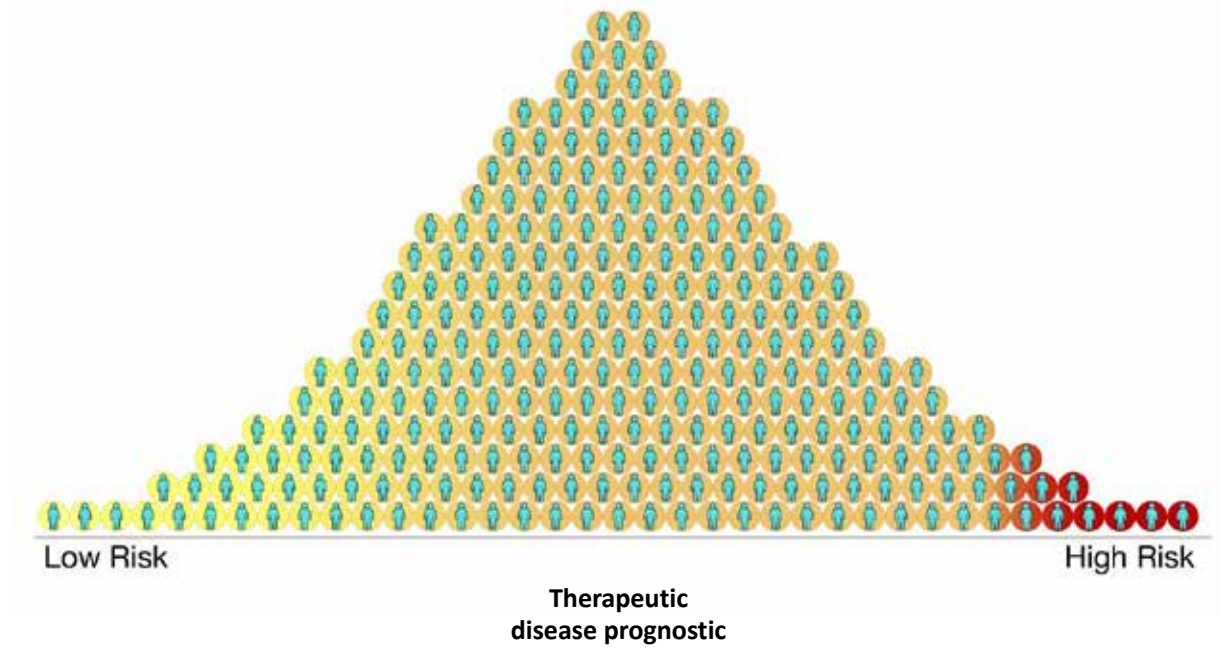


Bütün bu çalışmalardan ve son dönemdeki gelişmelerden etkilenecek 1 Ağustos itibariyle başlayan ve TÜBİTAK tarafından desteklenen bir projemiz bulunmaktadır. Biz de dünyadaki bu trendlere uyacak şekilde genetik ile ilgili Kişisel Verilerin Korunmasını da gözetilen bir altyapı platformu oluşturmaya çalışıyoruz.

Bu platform aslında devlet hastanelerinde ya da özel hastanelerde, medikal araştırma merkezlerinde ya da özel tıbbi genetik merkezlerde üretilen genetik verilerin kişinin mahremiyetini koruyarak paylaşılmasını sağlamaktadır.



Son yıllarda öne çıkan trendlerden bir başkası da yaygın hastalık, yaygın varyant konusundadır.



Ülkemizde biyobankaların kurulması ve bu biyobankalarda da yeter düzeyde örnek toplanması ile toplumun hem preventif amaçlı risk stratifikasyonu, hem teröpatik anlamda poligenik skorlar üretmemiz mümkün olabilecektir.

Ş. Birinci: Veri paylaşımı ile alakalı genelge hazırlanırken de müdahil olma şansımız oldu. Bu genetik verileri e-nabız'a aktardığımızda herkesin önünde "bunların bir araştırma için kullanılmasını, analiz edilerek kullanılmasını ister misiniz, veri araştırması için size ulaşılmasını ister misiniz" diyeceğiz. Türk insanının bu konularda çok daha açık olduğunu görüyorum. Genelde kısıtlayıcı davranmıyorlar. Yani çok kritik alanlarda bile dünyada kendi verisini kısıtlayan insanın oranı yüzde 3'leri geçerken bizde yüzde 1'lerin altında kaldı. O anlamda Türkiye'deki bilim insanlarının daha iyi fırsatlara sahip olacağını düşünüyorum.

Moderatör: 2021/14 sayılı genelgede de o anonimleştirme, kimliksizleştirme kavramlarına çok dikkat etmek gerekiyor. Özel genetik tanı merkezleri veya kamudaki genetik hastalıkları değerlendirme merkezlerinden elde edilen verilerin şu an için sadece Sağlık Bakanlığı'nın yetkisinde olduğunu da tırnak içerisinde hatırlatmak isteriz.

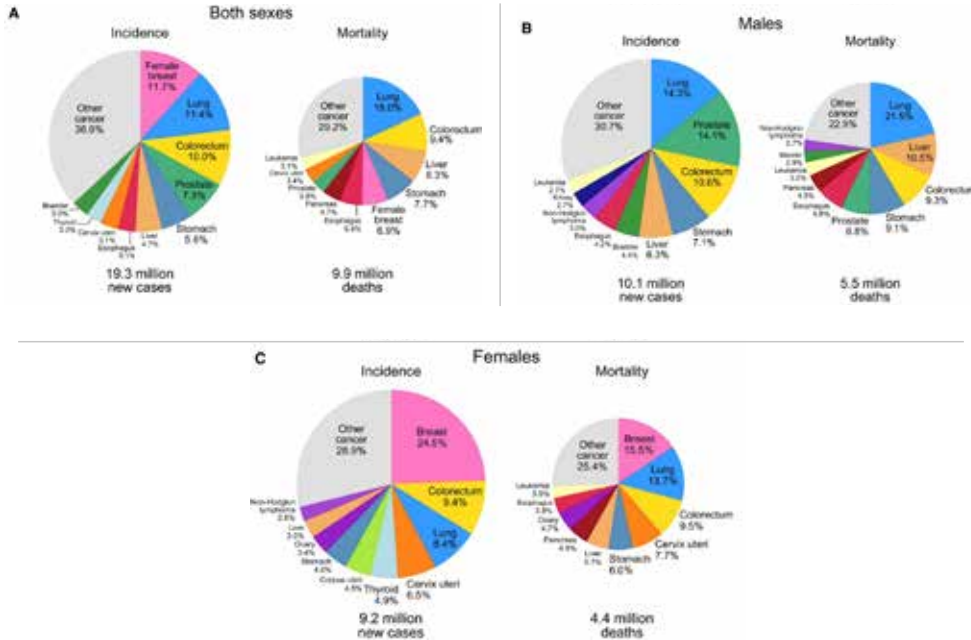


Doç. Dr. Taha Bahsi

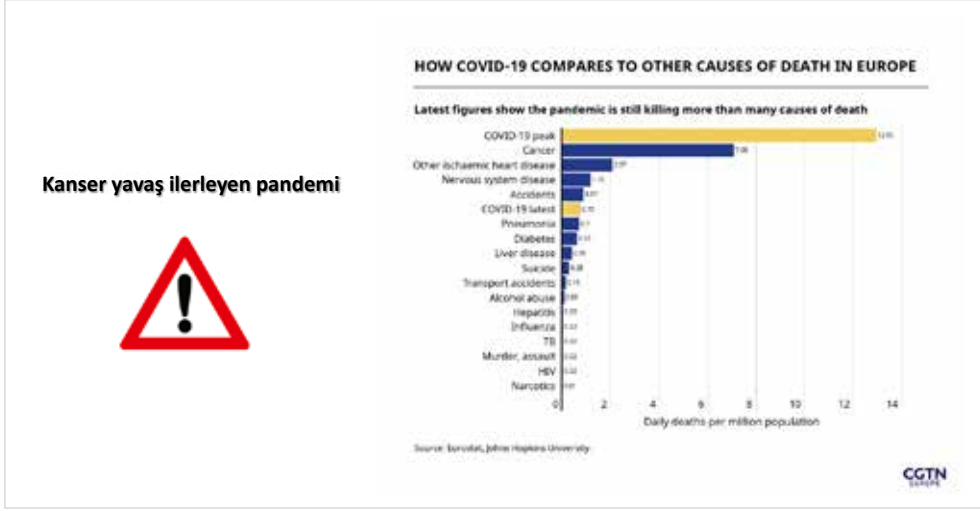
SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji E.A.H.
Tıbbi Genetik Kliniği

Kanser Yavaş İlerleyen Bir Pandemidir

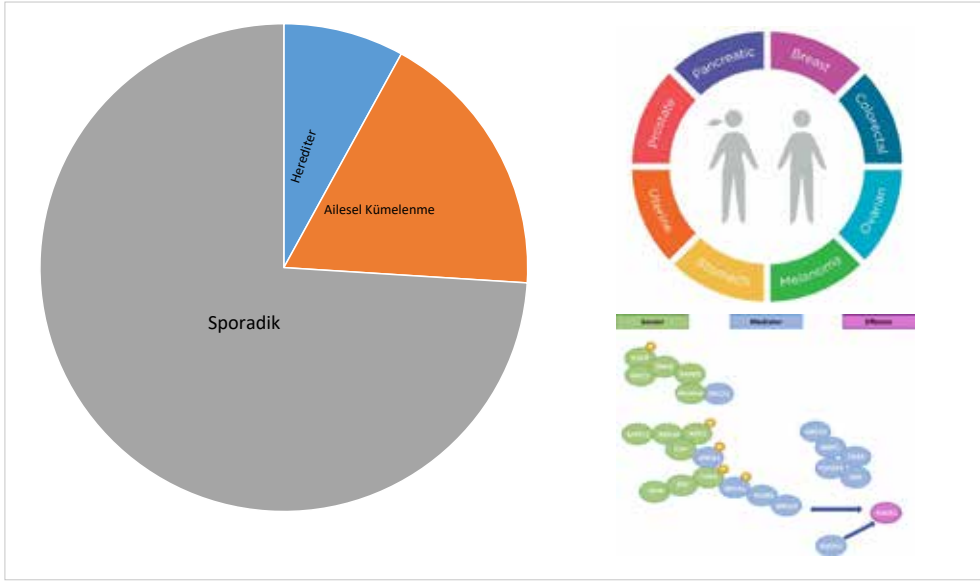
Toplantı boyunca genetik ile ilgili pek çok konuya değinildi. Ben de bunların sahaya yansımaları konusunda bir şeyler söylemeye çalışacağım.



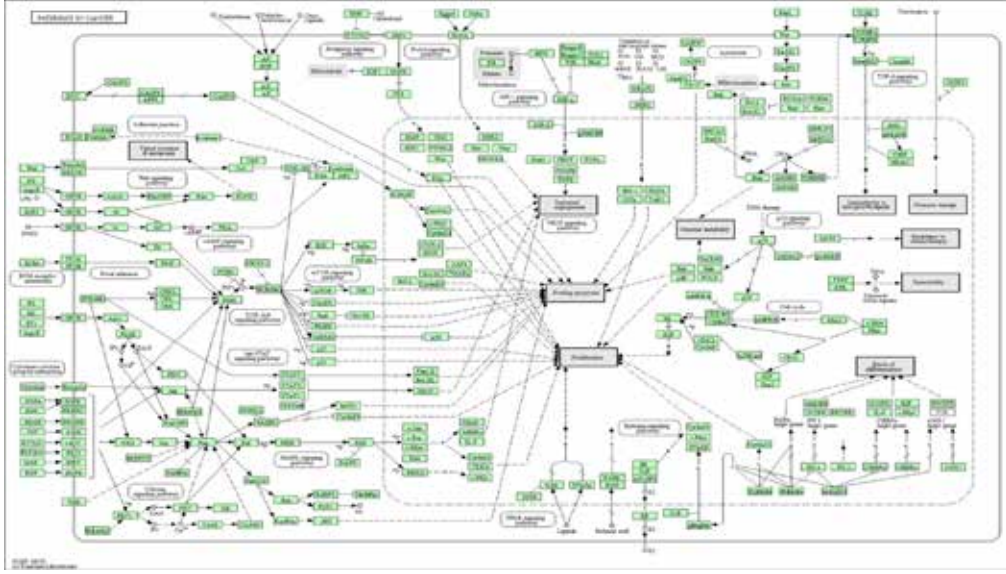
SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH, Türkiye'deki en büyük onkoloji hastanesi. Yaklaşık 5 binden fazla kanser hastası ile, hematoloji ve onkoloji hastası ile karşılaştık. Bunların genetiği ile ilgili çalışmalarımızı, testlerimizi rutin olarak yapıyoruz. Kansere kabaca bakacak olursak 2021'e kadar tüm dünyada akciğer kanseri birinci sırada idi. 2021 itibarıyla meme kanseri her iki cinsten toplamda ilk sıraya yerleşti. Her 8 kadından birisi meme kanseri olacak. Dünyada yaklaşık 20 milyon yeni vaka görülüyor ve 10 milyon civarında da kanser kaynaklı ölüm var.



Aslında kanseri yavaş ilerleyen bir pandemi olarak da düşünebiliriz. çünkü 2001 yılda pandeminin en yoğun olduğu dönemde 1 milyonda 13 kişi Covid'ten ölürken, 1 milyonda 7 kişi kanserden ölüyor. Bu sessizce devam ediyor ve önümüzdeki yıllarda hızla artması bekleniyor.



Kanserlerin yaklaşık yüzde 75'i sporadik. Yani o bireyde ortaya çıkmış, yüzde 5-10'u hereditör/kalıtısal, yüzde 10-15'i de ailesel kümelenme. Burada hereditör ve ailesel kümelenmeyi karşılaştırırken hereditör mutlaka altta bir yatkınlık geni olduğunu düşündüğümüz/bildiğimiz vakalar iken ailesel kümelenme ise aynı yaşam şekli, aynı çevresel ajanlara maruz kalma kaynaklı bir kümelenme olduğunu biliyoruz.



Hocalarım da gösterdi, kanserin pat verileri, genomu çok karmaşık. Çok sayıda gen var.

'similia similibus curentur'
Benzerler benzerlerle tedavi edilir.

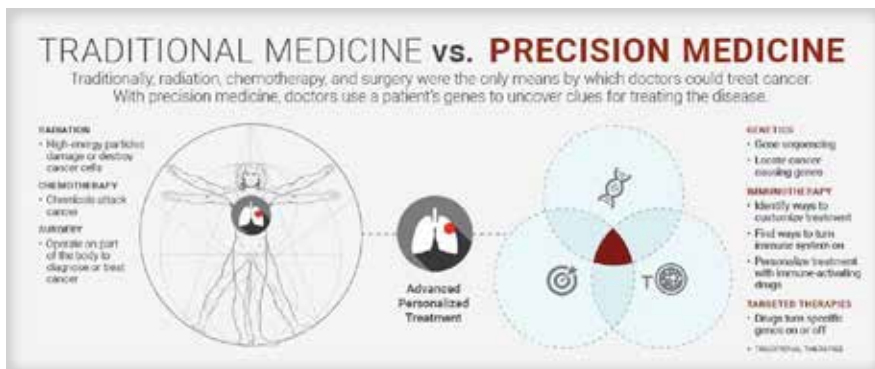
Hastalık yoktur hasta vardır

Fenotip yoktur genotip vardır



Kanseri özetledik ama tıp nereden geldi, nereye gidiyor?

19. yüzyılın başlarına 20. yüzyılın ilk çeyreklerine kadar tıptaki yaklaşım benzerlerle tedavi şeklinde idi. Burada sadece semptom, bulguya bakarak gidiliyordu. Omuz ağrısı, kol ağrısı, diş ağrısı fark etmeksizin sonuçta bir ağrı vardı ve bunların hepsini aynı şekilde tedavi yaklaşımı vardı. Sonra 20. yüzyılın başlarında "hastalık yoktur, hasta vardır" yaklaşımı tıbbı biraz daha hakim olmaya başladı ki aslında bu da bireyselleştirilmiş tıbbın ilk adımıydı. Hastalık var ancak herkeste farklı seyrediyor ve günümüzde geldiğimiz noktada "fenotip yoktur, genetik vardır" a ageldik. Çünkü bulgu, semptom, belirti ne olursa olsun hastaları doğru tedavi edebilmek için altındaki moleküler mekanizmayı öğrenmemiz gerektiğini biliyoruz.



Kanserde geleneksel tedavi, radyoterapi, kemoterapi, cerrahi tedavi uygulanırken artık gen tedavisi, immünoterapi terapiler, targeted terapiler bunun yerini almaya başladı. Tabii ki burada geleneksel tedaviler hala bir miktar kullanılıyor ama büyük oranda kullanılan alanlarını kaybetmeye başladı.



Bu tabloda gördüğümüz gibi ilk kemoterapötik ajan 1940'lı yıllarda bulunduğundan itibaren 2010'lara kemoterapi baskın bir şekilde kullandı. Sonra targeted terapiler, hedefli tedaviler yavaş yavaş yerini almaya başladı. Günümüze geldiğimizde ise kemoterapi neredeyse çok az kullanılmakta. Kişiselleştirilmiş kanser tedavisinde artık herkese farklı tedavi vermek gerektiğini biliyoruz. Bize bunu sağlayan ise moleküler profillemeye, kanserin genomik yapısını biliyor olma. Moleküler profillemeye yapılmamış hasta grubunda tek tip hasta düşünülürken hastaların genomik yapısı belirlendiğinde hepsinin farklı ya da grup halinde olduklarını görüp buna göre tedaviler verilmeye başlandı.

KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİNİN SAĞLIK POLİTİKASI HALİNE GELMESİ

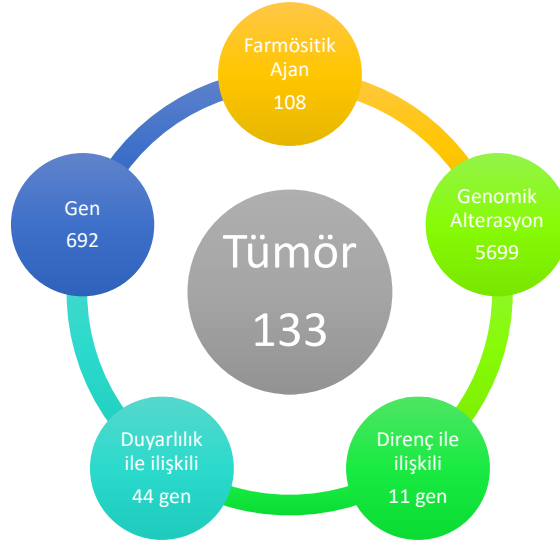


Tabii bu ülkelerin sağlık politikalarında yansımaya başladı. Türkiye'de de bireyselleştirilmiş tıbbın bir sağlık politikası haline gelmesi gerekiyor. 2014 yılında Obama bir DNA sarmalının yanında yaptığı bir konuşmada artık precision

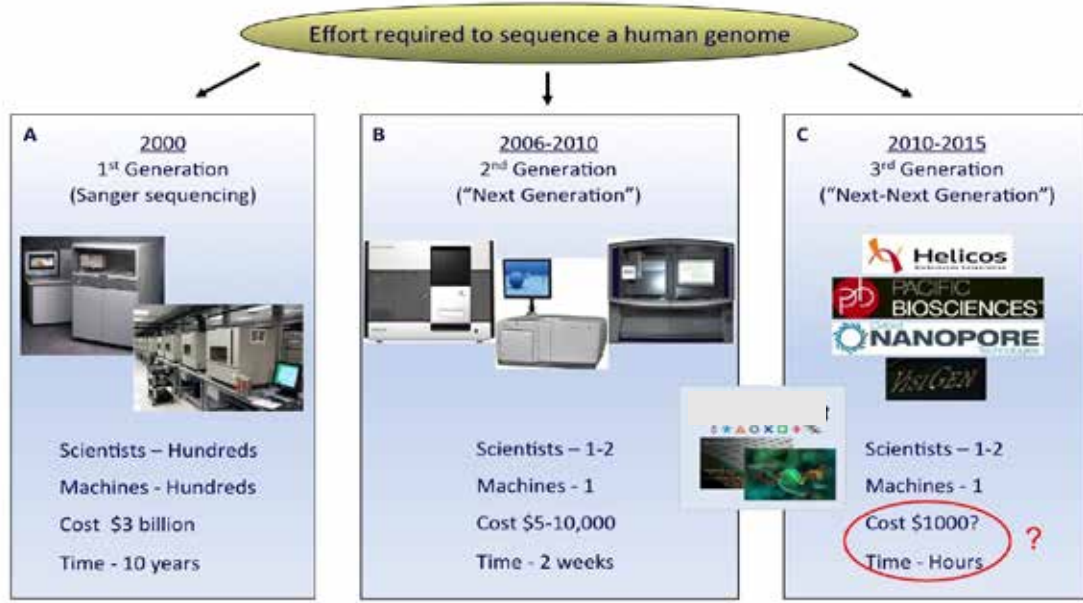
medicine'in bir sağlık politikası haline getirileceğini söyledi ve bunun için 2014 yılı itibarı ile bu araştırmalar için yıllık yaklaşık 10 milyar dolar bütçe ayrılmaya başladı. Bu zamandan itibaren de çok fazla sayıda, neredeyse FDA'dan her ay bir yeni mutasyona bağlı hedefli tedavi onay alıp tedaviye giriyor.



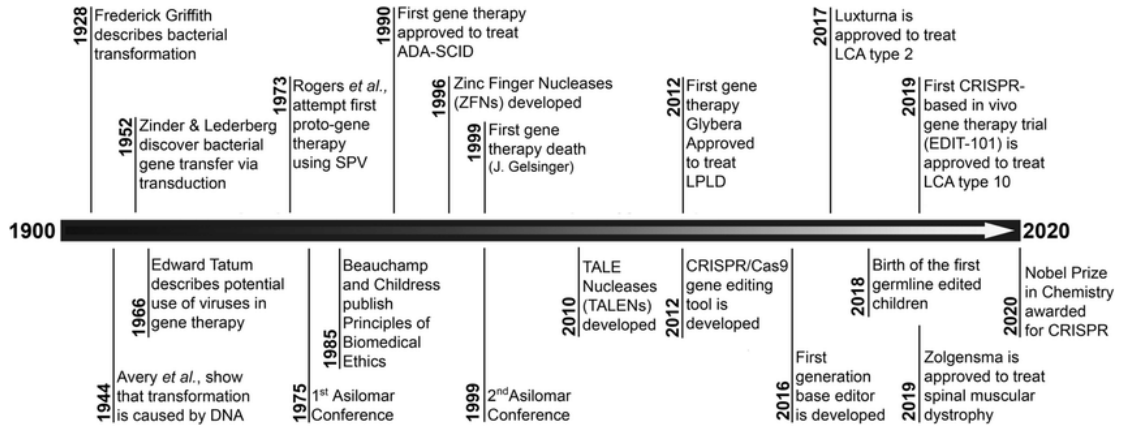
2022 yılında da Biden bir Cancer Moonshot projesinin startını verdi. Moonshot Kenedy döneminde 1962'de aya çıkış için başlatılan projenin adı idi. Bunun 60. yılında da kanser için böyle bir proje startı verdiler. Burada ortaya çıkan "kanseri bilirse bu sonlandırabiliriz"di. Buradaki hedef 25 yıl içinde kanserden ölümleri yarı yarıya azaltmak.



Bugünkü geldiğimiz nokta dün itibarı ile 133 kanser tipinde 692 gendeki 5700 mutasyon bir şekilde tedavi hedefi olarak kullanılıyor ve şu anda tamamen kanserin moleküler yapısındaki genomik bozukluklara bağlı olarak planlanan yaklaşık 108 tane hedefli tedavi var.



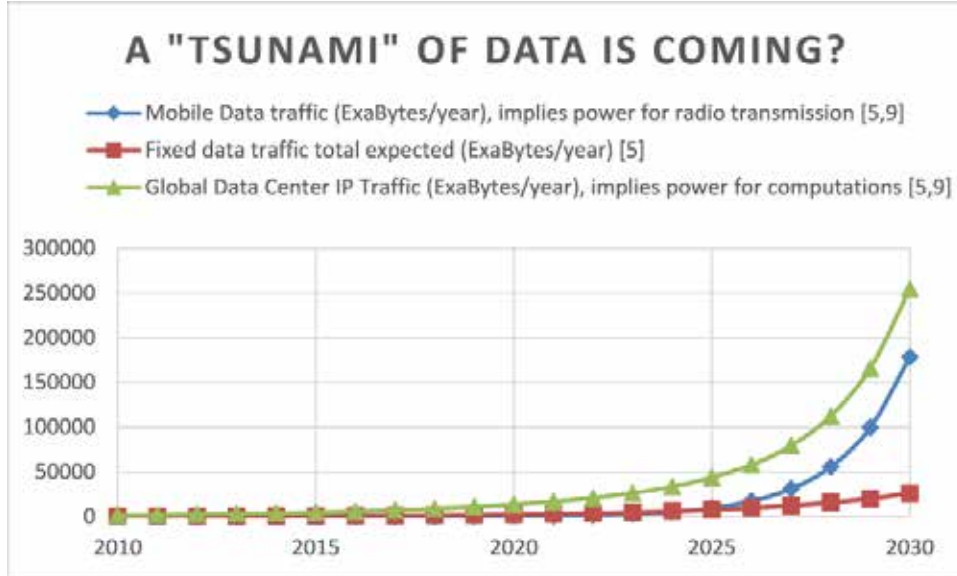
Bu noktaya gelmek için yeni dizileme teknolojilerden hocalarım da bahsetti. İnsan Genom Projesi'nin başındakine göre günümüzde geldiğimiz nokta çok uygun. Artık bu yılki yayınlarda 2030 yılında bir kişiye ait genom maliyetinin 100 doların altına düşmesi bekleniyor. Bu genetik teknolojisinin bu kadar hızlı ilerlemesi bu kadar tedavinin de aynı hızla ilerlemesine olanak tanıdı.



Kanser olsun, nadir hastalıklar olsun gen terapilerinde CRISPR teknolojileri, CAR-T teknolojileri çok önemli yer bulmaya başladı. Biliyorsunuz 2020 Nobel Ödülü CRISPR teknolojisine verildi.



Hep veriden konuştuk. Dünyada 1 dakika içinde veri akış trafiğini görüyorsunuz. 1 dakika içinde 4 milyon Google araması, 416 bin Swipe araması yapılıyor. Whatsapp'tan yaklaşık 347 bin fotoğraf indiriliyor.



İnsanlık tarihinin 2018 yılına kadar insanoğluna ait verilerin sadece yüzde 2'si elde edilirken 2018'den 2021 yılına kadar yüzde 98'i elde edilmiş. İnanılmaz bir hızla gidiyoruz. Bir data tsunami geliyor. Dijital tıpla ilgili makalelerde de 2022 yılında bilginin ikiye katlanma hızı yaklaşık 7 gün iken 2030 yılında bu sürenin yaklaşık 2 saate düşmesi öngörülmüyor. Bu çok faydalı bir şekilde kullanılabilir ama bir yandan da çok korkunç bir gelecek. İnsanlığa ne şekilde yansayacağını da bilemiyoruz.

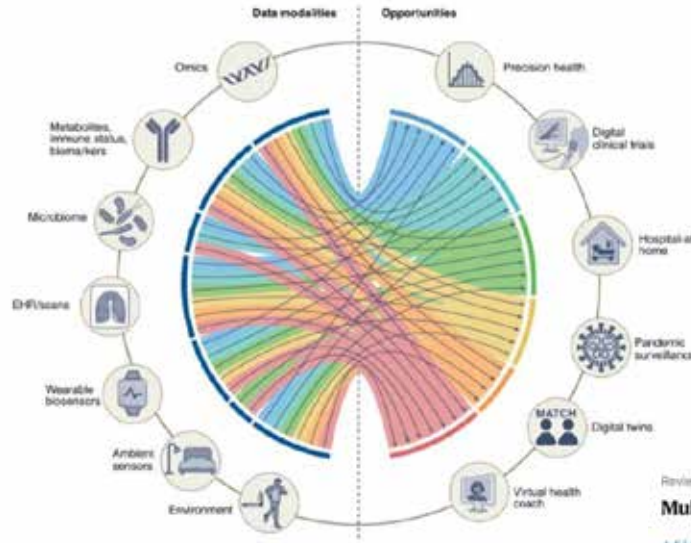
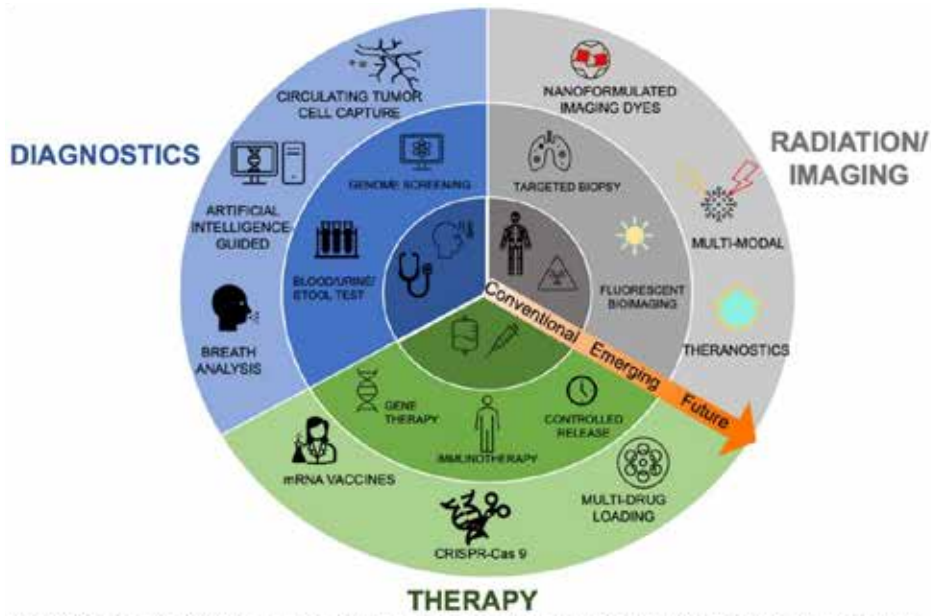
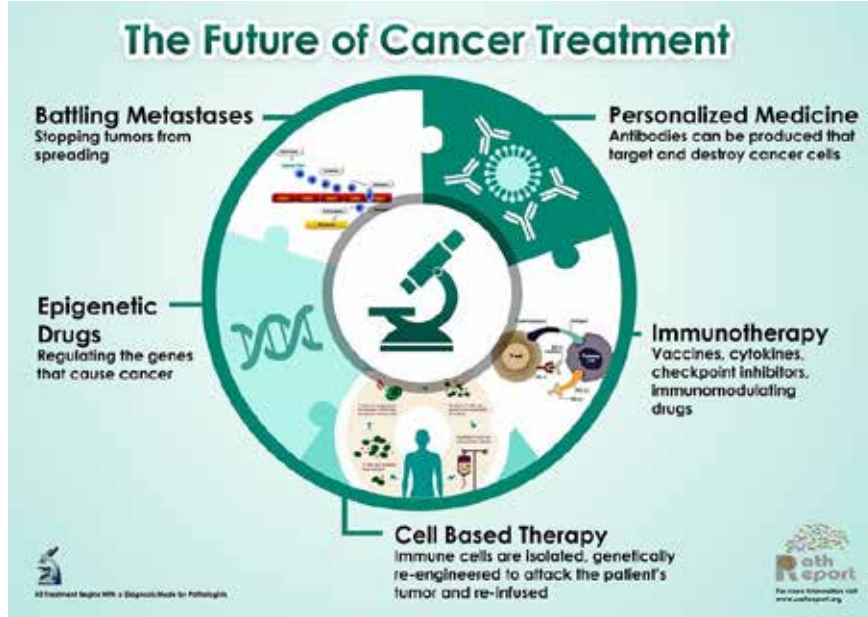


Fig. 1 | Data modalities and opportunities for multimodal biomedical AI. Created with BioRender.com.

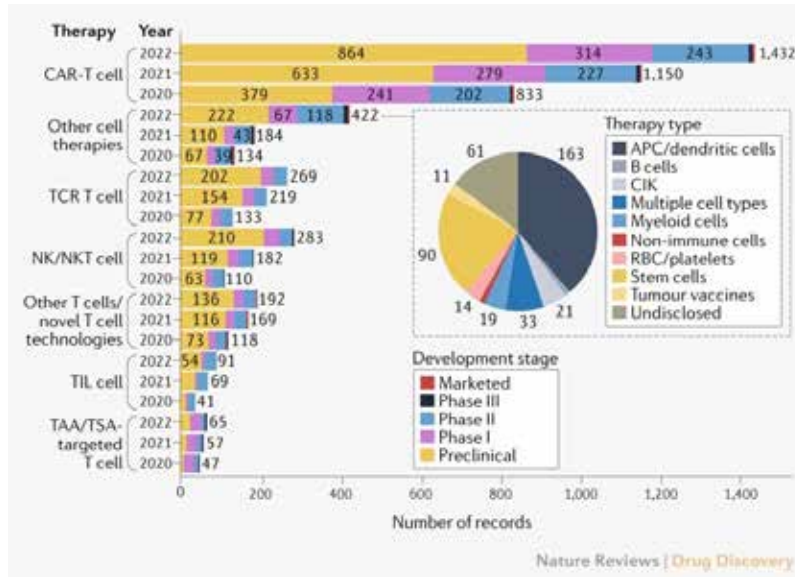
E-nabız gibi sistemimiz var. Bunun içindeki data doğru işlendiği takdirde çok güzel sonuçlara, çıktılara, fırsatlara dönüşebilir. National Medicine'in 2022 tarihli bir makalesinde bu dijital tıp verilerinin tamamını fırsata çevirebiliriz. Yapay zeka ile genom verisinin evlendirilmesi gerekiyor. Bu ikisinin birleştirilip artık bir çıktı halinde tedavide ya da koruyucu sağlık amaçlı kullanılması gerekiyor.



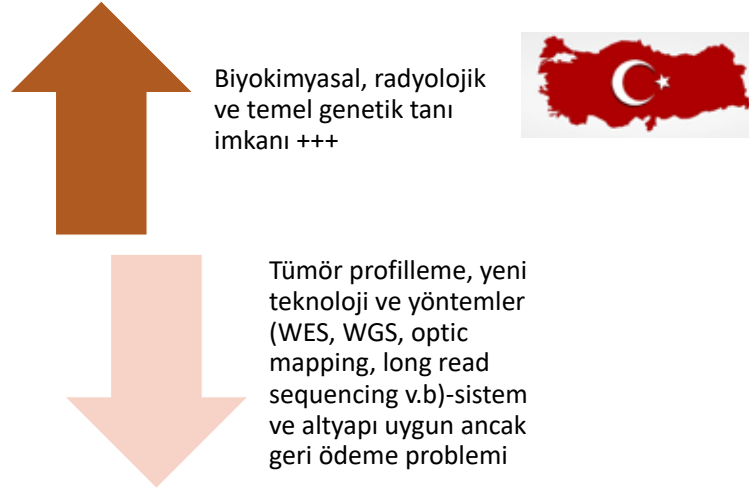
Therapy yöntemlerinden toplantıda sıkça bahsedildi. Diagnos, terapi ve görüntülemenin iç içe olarak ürettiği datalar bizi bu teknolojik tedavi süreçlerine götürecektir.



Gelecekte kanser tedavilerinin genelde hücre bazlı tedaviler, immünoterapiler, epigenetik düzenlemeler şeklinde olmasını bekliyoruz.



Burada 2020-21 yılları CAR-T çalışmalarının sayılarını görmekteyiz. Sayıların büyük bir hızla arttığını görmekteyiz. Klinik data web sayfasına girdiğinizde göreceksiniz dün devam eden 1290 CAR-T çalışması vardı. Kimisi Faz 1, kimisi Faz 2'de, kimisi sonlanmış.



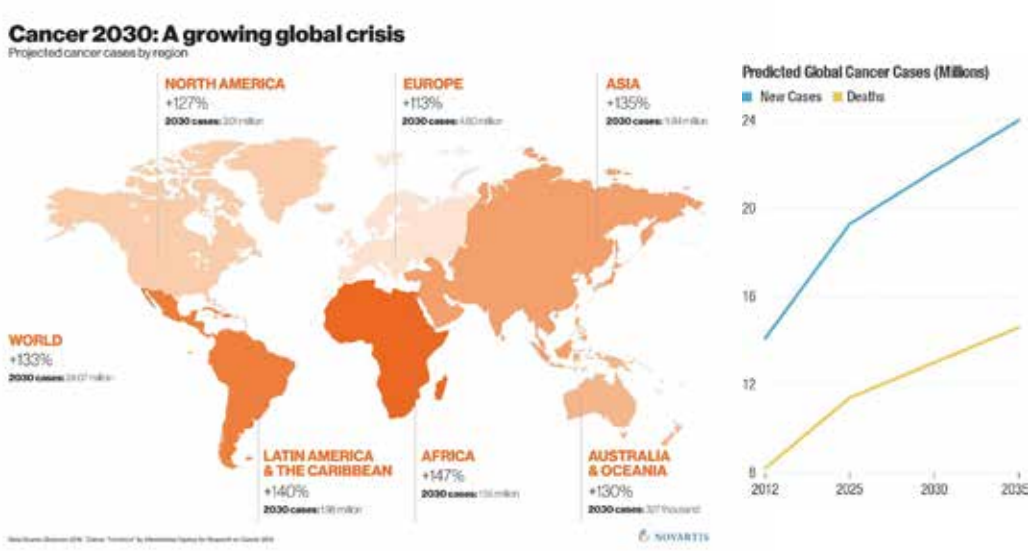
Ülkemizde çok fazla veri var. Aslında bir proje başlatmak da gerekmiyor. Genetik hastalıklar değerlendirme merkezindeki rutin verileri, düzenli bir şekilde Bakanlık bünyesindeki büyük bir server'da topladığımız zaman elimizde gerçekten çok büyük big datalar olacak. Örneğin bizim laboratuvarımızda gerek somatik gerekse germ line mutasyonlar üzerine araştırdığımız kanser hastalarına ait binlerce veri var. Burada biyokimyasal, radyolojik ve temel genetik tanı imkanı noktasında gerçekten çok iyi düzeyde olduğumuzu söyleyebilirim. Eksik olduğumuz noktalar da var. Tümör profillemeye, WES, WGS, optic mapping, long read sequencing gibi yeni teknolojik sistemler ve altyapıya uygun ancak şu noktada bazı geri ödeme mağduriyeti yaşıyoruz. Bu konuda gerekli tedbirlerin alınacağını düşünüyoruz.

Dünyayı ve ülkemizi bekleyenler???



Dünyayı ve ülkemizi bekleyen?

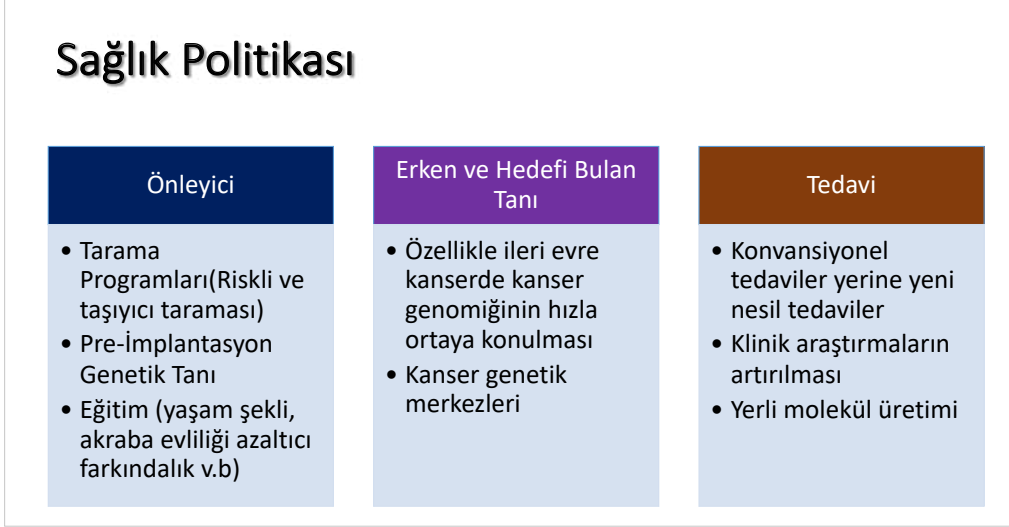
Global Kanser Tümör Profili Marketi... Pazar bu yöne doğru hızla ilerliyor. Ülkelerin bunu kendi bütçeleri ile karşılaması mümkün değil. Örneğin SMA tedavisini konuşuyoruz. Nusinersen 125.000 dolar, Zolgensma 2 milyon dolar civarı. Başka tedavisi gelecek. SMA için ocak ayında Sağlık Bakanlığı'na 1587 tane başvuru vardı. Bunları çarptığımız zaman korkunç rakamlar. Dolayısıyla bunları dışarıdan alarak bu hastalıkların tedavisi ile baş etmemiz mümkün değil.



2030 yılının beklentisi aslında kanserin global bir kriz olacağı yönünde. Tüm kıtalarda yüzde 100 artış bekleniyor ve Türkiye'de de durum farklı olmayacak. Dolayısıyla ölüm hızı artacak. Nüfus artış hızına bağlı olarak vaka sayısının nüfus artış hızının iki katından daha fazla artması bekleniyor.



Kanser dışında başka bir derdimiz de nadir hastalıklar. 2017 yılında nadir hastalıklar için gen terapi bütçesi 16.3 milyon dolarken 2026'da 3.5 milyar dolara yükselmesi bekleniyor. Akılları zorlayan maliyetler. Ülkemizde tedavisi olsun olmasın yaklaşık 5 milyon nadir hastalık sahibi birey olduğu düşünülüyor. Örneğin talasemi, hemofili, kistik fibrozis CRISPR tedavileri FDA onay sürecinde. 2016 yılında başvuruldu. Süreç genelde 10-15 yıl sürüyor ama FDA artık biraz daha hızlı gidiyor. Bunlar birkaç yıl içinde onay aldığında SMA'da olduğu gibi hastalar bunları da isteyecek ve bir hastanın tedavisi 2.5 milyon dolar. Türkiye'de bilinen sadece hemofili hastası 7000 kişi var. Talaseminin tedavi endikasyonu olan olmayan ayrımı henüz net yoktu diye tahmin ediyorum ama oldukça fazla. Daha fazla katı düzeyde Talasemi, Kistik fibrozis çok fazla.



Bunlara tedbir olarak yapılması gerekenleri şöyle özetleyebilirim. Bu ilaçlar ülkemizde tabii ki kesinlikle üretilmeli ama bunların mümkün olduğunca da önüne geçilmeli.

Önleyici bir politika yapılması gerekiyor.

- Tarama programları ile riskli ve taşıyıcı taraması yapılması gerekli. Örneğin hem evlilik öncesi çiftler açısından hem de yeni doğan SMA taraması yapılmaya başlandı.
- Pre-implantasyon genetik tanı ile tarama sonrası yapılacak PGT ile sağlıklı embriyoların doğması ile genetik havuzun da bir miktar temizlenmesi sağlanmıştır olacak.
- Eğitim burada en kolay, en ucuz, en etkin olabilecek yöntem. Örneğin kansere yatkınlığı olan popülasyonlara kanserden uzak duracak yaşam şeklinin okullardan başlayarak anlatılması. Akraba evliliklerinin azaltılması. Gaziantep'te çalıştığım yılda her hafta neredeyse SMA ön tanısı almış hasta görüyordum. Tanınmamış çok hasta var. Dolayısıyla devlet tarafından bir program düzenlenebilir.

Erken ve hedefi bulan tanı çok önemli.

- Kanser genetik profillemesini yaparak, genom verileri ile artık erken tanı koymak da yetmiyor.
- Hedefi bulan tanının gerçekleştirilmesi gerekiyor. Bunun için kanser genetik merkezleri oluşturulması gerekiyor.

Tedaviye yatırım yapılmalı.

- Hem devletin hem özel sektörün yeni nesil tedavilere yatırım yapması gerekiyor.
- Klinik araştırmaların artırılması gerekiyor. Türkiye'de klinik araştırmalar çok az destekleniyor. Bunun temel sebebi olarak gönüllülere 500 ile 1000 TL ücret veriliyor, bu rakam Almanya'da 4000 Euro. Bunların desteklenmesi gerekiyor.
- Yerli moleküllerin geliştirilmesinin mutlaka hedeflenmesi gerekiyor.

43 yaşında beyin tümörü tanısı konulmuş bir hastanın raporunu görmekteyiz. Sonrasında kemoterapi için onkolojiye gidiliyor. Radyoterapi öncesi gibi vesaire... Hastaya bir süreç başladı ve hasta sonrasında bize geldi. Biz o sırada çalışabiliyorduk ve hastaya likit biyopsi çalıştık. Periferik kandan ve KRAS geninde Aller Fraksiyonu 0.77 olan bir mutasyon saptadık. Bir kere bunun bir beyin tümörü olmadığını düşündük. KRAS G12C mutasyonu erkekse özellikle akciğer adeno ca'yı ısrarla işaret eden bir mutasyondur. Arayıp konusunca onkolojide ufak bir tatsız durum yaşadık ama neticede hastada primer akciğer çıktı ve Türkiye'de AMGEN ilaç firmasında sotorasip etken maddesine erken

erişimi var. Erken erişime 2 hasta vardı, son sıradan erişime dahil oldu. 3 aylık bir süreçte kitlesi 32 mm'den 12 mm'ye gerilemiş durumda. Bu örnek bir vaka. Burada hasta çok güzel bir fayda gördü. Sotorasipe erişti ancak firma buraya gelip parasız erken erişim açtı. Normalde aylık dozu 150 bin TL civarında bir ilaç. Bunu hastanenin kendisinin sürdürmesi imkansız bir durum. Dolayısı ile bu örnekten yola çıkarak bunları içeride yerli üretmemiz gerektiğini düşünüyorum. Böyle çok hastamız var.

Tümör profillemenin önemine değinecek olursak kolorektal karsinoma nedeni ile yurt dışına gönderilmiştir. Bu arada bu profillemeye testleri yıllık Türkiye'den yaklaşık 4500 tane çıkıyor ve bunun yüzde 85-90'ı maalesef yurt dışına gidiyor. Bu KRAS G12A'daki mutasyon direkt somatik bir mutasyon ve tedavi direnç mutasyonu olduğunu biliyoruz. Tabi ki buraya odaklanmadım fakat hastada APC geninde de varyant fraksiyonu oldukça yüksek. Germline şüphesi uyandıran bir varyant vardı. Biz bunu hemen sanger sekanslama ile germline valide ettik ve hasta APC hastası. Yani bu mutasyonu taşıyan bir insan yüzde 100 kolon kanseri olacak demektir. Hastanın tedavisine başlandı ama 19 ve 14 yaşında iki çocuğu vardı. Yüzde 50 ihtimalle bunlara geçiş bekliyoruz. Çocuklar çağrıldı Allah'tan onlarda mutasyon çıkmadı. Yani aslında koruyucu kısım da burada devreye giriyor. APC'de taşıyıcı olan 19-20 yaşında kolonu aldığımız hastalarımızı da vardı. Bu hastaya kolon kanseri olmadan müdahale ettik. Bu testlerin önemi, bu verilerin Türkiye'de yapılıyor olması bu verilere erişebilmemiz, bu tedavileri sağlayabilmemiz için aslında bu işin birinci basamağı.

Sonuç olarak;

- Kanser mükemmeliyet ve nadir hastalıklar mükemmeliyet merkezleri kurulması,
- Multidisipliner genetik uzmanlarının, onkologların, patalogların birlikte çalıştığı merkezlerin kurulması gerekiyor.



T. C. Sağlık Bakanlığı
Ankara İl Sağlık Müdürlüğü
Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi
Merkez Ruhsat No: GHDM-SM06.0301

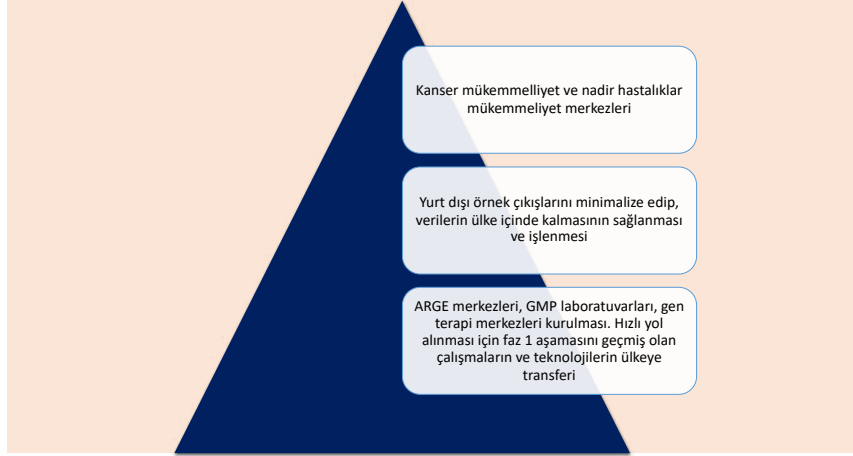
Hasta Adı Soyadı	BUĞRA ÖZDEMİR
Hasta T.C. Kimlik No	XXXXXXXXXX
Cinsiyet / Yaş	X
Bilgi İşlem No	X
Protokol No	X
Tetkik İstem Zamanı	18.05.2022
Nümunne Alım Zamanı	18.05.2022 14:48
Nümunne Kabul Zamanı	04.01.2022 16:34
Rapor Onay Tarihi	25.05.2022
Gönderen Doktor / Kurum	
Endikasyonu	
Ahşan Materyal Türü	Periferik Kan
Kullanılan Metod	Yeni Nesil DNA Dizisi Analizi
Acılaşırılan Genler	Analiz Sonucu
AB11 AKT1 AKT2 ALK APC AR ARAF BRCA1 BRCA2 CCND1 CCND2 CCND3 CD274 CDK4 CDK6 CDKN2A CSF1R CTNNA1 DDR2 DPTD EGFR ERBB2 ESR1 EZH2 FBXW7 FGFR1 FGFR3 FLT1 FLT3 FLT4 GATA3 GNA11 GNAQ1 GNAS IDH1 IDH2 JAK2 JAK3 KDR KEAP1 KIT KRAS MAP2K1 MAP2K2 MET NFE2L1 NFE2L3 NF2 NFY2L3 NRAS NTRK1 PDGFRA PDGFRA PDGFRB PIK3CA PIK3R1 PMS2 PTCH1 PTEN RAF1 RB1 RET RNF43 ROS1 SMAD4 SMO STK11 TERT TP53 TSC1 TSC2 UGT1A1 VHL	KRAS G12C Allel Fraksiyonu: %0.77 TP53 c.376-2A>C Allel Fraksiyonu: %0.31
<p>Analiz Yorumu: Periferik kanda bulunan tümör hücrelerinden elde edilen DNA'lardan (ctDNA), öncelikle akciğer kanseri bulaşması için çaplı kanser genleriyle ilişkili olarak bilinen 77 farklı genetik genomik değişiklik yeni nesil dizisi analizi yöntemi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda KRAS G12C mutasyonu saptanmıştır. KRAS G12C mutasyonu Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Soterasipil farmakolojik ajanına duyarlılıkta ilişkili olup aynı mutasyon kolorektal kanserlerde Panitumumab ve Cetuximab ajanlarına dirençten sorumludur. Mevcut veriler ışığında varyant Tier II kategorisinde - Levat C kanser kategorisinde değerlendirilmiştir.</p> <p>TP53NM (00546-5) genine ait c.376-2A>C (VF: %0.31) genomik değişikliği tespit edilmiştir. TP53 geni DNA hasarı sonucu oluşan tümör baskılayıcı olarak görev yapmaktadır. Solid doku tümörlerinde en sık mutasyon görülen gen olarak değerlendirilmektedir. Tespit edilen varyantın pozitif etkisi daha önce bildirilmiş ve bu sebeple olası onkolojik bir varyant olarak değerlendirilmiştir. TP53 mutasyonlarına yönelik raporlama tarihi itibarıyla onaylanmış veya onaylanma aşamasında olan hasta için tedavi önerileri değerlendirilmemektedir. Mevcut veriler ışığında varyant Tier II kategorisinde - Levat C kanser kategorisinde değerlendirilmiştir.</p> <p><small>Not: ctDNA ile yapılan testlere de yönelik analizler mevcut hücrelerden elde edilen DNA'dan daha duyarlıdır. Bu nedenle bu test sonuçları pozitif mutasyon saptanması halinde mutlaka onaylanmış klinik araştırmaya katılmaya teşvik edilmektedir. Bu test DNA ile analizdir ve saptanmış olan mutasyonun klinik etkisi hakkında kesin bir yorum yapılamaz. Rapor verileri ilgili klinik araştırmaya göre değerlendirilmelidir.</small></p>	
<p>İki tane onaylı Genetik Merkezinin aynı test istemesi gerekmektedir.</p>	
<p>Tetkik Onay Mol. Bil. Merkezi EÜLA Merkezi Başhekim</p> <p>Uzman Onay Doç. Dr. Taha BAHSİ İbadi Genetik Uzmanı</p>	

0 Therapy With Potential Clinical Benefits	Receipt Date: Nov-08-2021	Address:
0 Therapy With Lack of Response	Collection Date: Nov-03-2021	
9 Clinical Trials	Specimen: Whole Blood	
	Test Assay: PredicineATLAS	Phone: -
	Version: V1	Fax: -

II. Summary of Somatic Alterations & Associated Treatment Options

Key: ✔ Approved in indication ★ Approved in other indication ✘ Lack of response

Gene	Alteration	Allele Freq. / Copy Number	Actionability	
			Associated Therapies	Clinical Trials (See Section IV)
KRAS	G12A	37.30%	None	8 Trials
NF2	Deletion	1.75	None	No
PTEN	Deletion	1.46	None	No
RB1	c.807+1G>A	57.32%	None	No
RB1	Deletion	1.42	None	No
ROS1	Amplification	2.44	None	No
TP53	V217E	28.46%	None	1 Trial
AKT1	Amplification	2.25	None	No
AKT2	Amplification	3.15	None	No
APC	Deletion	1.44	None	No
APC	E1300*	58.36%	None	No
ARID5B	Deletion	1.44	None	No
AXIN2	Deletion	1.45	None	No
BLM1	Deletion	1.45	None	No
BRD4	Amplification	2.45	None	No
CCNE1	Amplification	5.55	None	No
CDKN2A	Deletion	1.83	None	No



- Yurt dışı örnek çıkışlarını minimize edip, verilerin ülke içinde kalmasının sağlanması ve işlenmesi önemli köşe taşlarıdır.

Bu veriler o kadar değerli ki Almanya Rostock bölgesinde büyük bir laboratuvar olan Sentogene'in kanser somatik datalarını ilaç firması Pfizer ilaç firması 2019'da 150 milyon dolara satın aldı. Roche firması tamamen kanser dataları için Fundacion Medicine'i satın aldı. Çünkü buradaki verilerden yeni PET wayler yeni yollar tespit edip buradan hedefe yönelik tedaviler geliştirmek istiyorlar. Astra zeneca İngiltere'de 500 bin kişiye ücretsiz kanser dokusuna genom dizileme yaptı ve projeleri hala devam ediyor. Çok büyük bütçeler ayırdılar. Dolayısıyla bu veriler içeride kalmalı. Mutlaka geri ödeme sistemi ile bunların devlette yapılması sağlanmalı ve bu veriler de devletin himayesinde kontrol edilmeli.

- Ar-Ge merkezleri, GMP, GLP, klinik araştırma merkezlerinin, gen tedavi merkezlerinin kurulması veya mevcutlarının ve/veya desteklenmesi. Hızlı yol alınması için Faz 1 aşamasını geçmiş olan çalışmaları ve teknolojilerin ülkeye transfer edilmesi.

Dünya üzerinde özellikle CART-T'de ve CRISPR'de Faz 1 aşamasını geçmiş çok sayıda çalışma var. Bunlar bir süre sonra fon bulamıyor ve bu çalışmaları 10 milyon dolar/euro gibi fiyatlara devretmek istiyorlar. Bu çalışmalar, biyoteknoloji firmalarının Türkiye'ye transferi de kendi Ar-Ge'mizi geliştirirken bir taraftan da bunların transferi de bir seçenek olarak ilk etapta değerlendirilebilir.

Bunlar sadece buzdağının görünen kısmı, aşağıda çok daha büyük bir alan keşfedilmeyi bekliyor.





Doç. Dr. Ahmet Cevdet Ceylan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Genetik Verilerimizin Dışarıya Gitmesini Önlemek İçin, Bir An Önce Ülkemizde Kanser Tanı Merkezi Kurulmalı

Bu kıymetli konuşmaları özetleyecek olursak, planlanacak eylemleri tanı ve tedavi olarak 2'ye ayırabiliriz. Genetik hekimleri olarak özellikle tanı konusunda ciddi adımlar atılması gerektiğini düşünüyoruz. Özellikle araştırma niteliği olan bu adımların TUSEB bünyesinde değerlendirilmesi mümkündür. Tedavi konusunu ise hocalarımız ayrıntılı bir şekilde anlattılar.

1- Ülkemizde cihaz alt yapısı olarak çok iyi konumda iken veri toplama ve işleme konusunda eksiklikler dikkatimizi çekiyor. Şu anda yurt dışına kontrolsüzce örneklerin çıkarıldığını biliyoruz. Bu çıkışın ana sebebi ülkemizde uluslararası olarak tanınan merkezlerin olmamasıdır. Kanser tanısında yurt dışına giden örneklerin azaltılması için birkaç merkez desteklenerek ya da geliştirilecek 'Kanser Tanı Merkezleri'nde bu giden örneklerin çalışılması, ileri araştırmalar ve ilaç çalışmalarının hizmetine sunulması gerekiyor. Bunu da Türk Genom Projesi gibi Türk Kanser Projesi başlığı altında kapsamlı değerlendirmek ve çalışılan dokuların merkezi bir şekilde analizinin multidisipliner olarak yapılması planlanabilir. Bu nedenle öncelikle Bakanlık desteğiyle bu merkezlerin kurulması ve desteklenmesi planlanmalıdır. Merkezler

kurulduktan sonra bu merkezlere örnek aktarımının zorunlu olduğu yönetmelikler çıkarılmalı. Bakanlık denetimlerinin sıklaştırılması ve geri ödeme sisteminin gözden geçirilmesi ile örnek çıkışının kontrolü mümkün olacaktır.

2- Hali hazırda tanı kitlerinin validasyonu ile ilgili problemler yaşanmaktadır. Bu kurulacak merkezde kullanılacak tanı kitlerinin uluslararası validasyonu ve akreditasyonu yapılmalıdır. Yerli kanser tanı kitlerinin destelenmesi için çağrılara çıkılmalı, ürünlerin validasyonu için kurulacak 'Kanser Tanı Merkezleri'nden yararlanılmalıdır. Böylece 'yerli' üretimde olan tanı kitlerimiz desteklenecek ve kanser tanısında dışa bağımlılığı önemli ölçüde azaltmış olacağız.

Yerli tanı kitleri kullanılıncaya kadar uluslararası alanda yer bulan kitlerin ülkemizde kullanılması ve kontrolü de gerekmektedir. Yerli olsun olmasın tüm tanı kitleri bakanlıkça kurulacak merkezde valide edilerek kullanılıyor olması ilaç şirketlerinin klinik çalışmalarını ülkemize getirmeye ve yerel sanayi işbirliği ile ülkemizde bu ilaçların üretilmesine yardım edecektir. Validasyon için 'Kanser Tanı Merkezleri'nde farklı disiplinlerden uzman

kişiler toplanması ve uluslararası standartların belirlenmesi gerekmektedir. Bu standartlara göre firmaların başvuruları değerlendirilmeli ve valide edilen kitlerin rutin laboratuvarında kullanılması zorunlu tutulmalıdır. Böylece kanser tanısında ağız birliği olacak ve ilaç tedavileri kontrol altına alınabilecektir.

Tedavi çalışmalarının yapılabilmesi için tanı kısmının sağlam olması ve desteklenmesi gerektiğini ifade etmeliyim.

Ş. Birinci: Data paylaşımı ile ilgili radyolojik görüntülemelerden bahsedildi. Biz tüm radyolojik görüntülere erişiyoruz ve kişileri de eriştiriyoruz. Patoloji alanında da dijital patolojiyi çok öne çıkarmaya çalışıyoruz ama scanner maliyetleri sebebiyle o yatırımda biraz sıkıntılarımız var. Dijital patoloji denemelerimiz 2012 yılına dayanıyor. Şu anda Türk firmalar da var ve yurtdışından iyi de yatırım aldılar, iyi çözümler üretmeye başladılar. Bu alanda savunma sanayi alanları optik teknolojilerde iyi olduğu için scanner üretsin diye ASELSAN'ı da biraz mobilize etmeye çalıştık. Burada iyi noktaya geleceğimizi düşünüyorum.

Ş. Birinci: Hücrelerin ID'lenmesinden bahsedildi. ICD onkolojideki tanı algoritmasını zorunlu hale getirdik. O olmazsa parasını ödemiyoruz, SGK da ödemiyor. Bu bizim için yeterli değil mi, yoksa benim bilmediğim başka bir standart geliştirildi mi? Bizim için en kritik nokta bir verinin sayısallaşması. Sayısallaşmamış bir veriyi kullanmanız imkansız.

Moderatör: Demet Hanım bu konuya değinmişti.

D.C. Duman: Bu konuda gerekli açıklamayı size iletiyor olacağım Sayın Bakanım.

T. Bahsi: Genetik verilerin saklanması ile alakalı şöyle bir ayrım da var; Amerika'da 2008 yılında GINA diye burada aslında genetik verinin kendi kişinin elinde olmadığı ve sonradan değiştirilemeyeceği gerçeğine dayandığı için genetik ayrımcılık yasası çıktı. Ama bütün genetik verilerle ilgili bir durum değil. Somatik bir verinin saklanması ile cornual bir verinin saklanması aynı gizlilikte olmayabilir. Bunların ayrımını yaparken özellikle yakınlık genleri açısından biraz daha farklı davranmak gerekiyor.

Ş. Birinci: Orada şöyle düşünüyoruz; bizde veri saklama/ gizleme var. Hekim verisinin gizlendiğini görebiliyor ama tekrar elektronik imzası ile bakmak istediği zaman sistem "bu kişi hassas bir şekilde saklamıştır" diye tekrar uyarıyor ancak kişinin hayatını ilgilendiren bir durumsa ve hekim bakmak zorunda ise bakıyor. Bir pilotun epileptik hastalığı varsa ve muayenelerde saklıyorsa biz bunların hepsini göstermeye başladık. Birçok insan mesleğini yapamaz hale gelmeye ya da başka ülkelere gitmeye başladılar. Bunu da aynı mekanizma ile, cep telefonuna SMS gelmesi falan gibi kendi belirlediği ikinci bir doğrulama mekanizması ile saklayacağız. Şunu da kabul edelim; zaten bir kütüphaneye soruyorsunuz, sistem onun nerelere yakın olduğunu söylüyor. Bizim toplumumuzda çok daha basit şeylere hassas bir şekilde yaklaşıyor. Ben çok büyük bir problem olacağını düşünmüyorum. Adı ilk başta çok korkutuldu. İnsanın genetik haritasını çıkarıyorlar, onun geleceğe dair her şeyi bilinecek, sanki yarınını tespit edecekler, olağanüstü bir ömrünü plebisit olarak bulacaklarmış bir algı oluştu. Siz de biliyorsunuz ki aslında korkular gerçeklerinden çok daha farklı. Ben çok büyük bir problem olmayacağını düşünüyorum.



Dr. Şuayip Birinci

T.C. Sağlık Bakanlığı
Bakan Yardımcısı

Hocalarımız kanser, genetik ve nadir hastalıklarla ilgili aslında nereye bakmamız gerektiği konusunda bir zihin gezisi yaptırıldılar. Bu toplantının raporu bizim için iyi bir kılavuz olacak ve bu toplantıların devamında hocalarımızın da fırsatı olursa sık sık görüşüyor olacağız. Bazen çok basit ikili ilişkiler bile problemi çözüyor. Bu alanda da bizim fasilitatör gibi çalışmamız gerekiyor.

Sağlık Bakanlığı ve Sanayi Bakanlığı arasındaki ilişkinin de daha başarılı olması için iki tarafın da iyi şeyler yapacağını düşünüyorum. Çünkü herkes birbiri ile yakın temas kuruyor ve birlikte hareket etmeye çalışıyorlar ama bu atmosferin de son zamanlarda çok değiştiğini kabul etmek lazım. Hepimiz bu alana odaklandık. En son bir yönetmelik çıkardık. Türkiye'deki kanser haritalama ile alakalı dataların yurt dışına çıkmasını önüyoruz. O kütüphanelerden sorgulamak için sunucularını Türkiye'ye getirmeleri gerekiyor gibi kavramlar söylediler. Biz de Türkiye'deki büyük veri merkezlerini kullanabileceklerini ve buradaki dataların hepsini de e-nabız'a göndermeleri gerektiğini söyledik. Onun için de zaten GENLİS'i kuruyoruz.

SGK'nın parasını ödediği kısımlarla alakalı hem SGK tarafının alanını da biraz genişletmesi lazım. Hem de bu konuda ödemeleri o verinin gönderilmiş olma şartına bağlamaları lazım. Tabi MEDULA'nın böyle bir altyapısı yok. Genelde diğer alanlarda şunu yapmaya başladılar, biz onlara "true" ya da "folce" olarak dönüyoruz. "Bu veri bize geldi, sistemde gerçek bir veri" diyoruz ve o da ödemesini yapıyor. Muhtemelen burada da böyle bir şey tesis edeceğiz. O anlamda GENLİS'ten sonra önümüzün rahat olacağını düşünüyorum. Verilerin paylaşımı ile ilgili diğer detaylar bir sonraki fazda görüşülecek. Zaten şu anda bile kişisel veri koruma kurulu ile bu alanı çok konuştuk. Genetik veri olduğunda insanlar abartılı bir şekilde değerlendirmede bulunuyor. Halbuki bugün itibari ile insanı sosyal olarak etkileyen, yalnızlaştıran çok daha basit ama erişildiği zaman kıyamet kopan datalar var. Biz onlarla daha çok uğraşıyoruz. İnsanların muayene olduğu branş bile bir kişisel veri mahremiyeti olarak alınabiliyor. Karadeniz Rize'de 45-55 yaşındaki hasta üroloji doktorunun önünde beklemes, yan poliklinikte bekler çağrılınca hemen içeri girer. Psikolojide de benzer durumlar olabilir. Veri mahremiyeti algısı o kadar çeşitli ve farklı ki. O sizin kültürel bakışınıza göre değişiyor. Bunu herkes için kabul edilebilir bir noktaya taşımanın yolu kişinin izin vermesini sağlamak. Bazı insanlar fazla kısıtlarken bazıları kısıtlamıyor. Bizde de kısıtlayacaklar zaten daha çok fazla değil, o açıdan önümüzün açık olduğunu düşünüyorum.

İlk toplantı için konunun çok geniş olduğunu söylemek isterim. Gerçekten odaklı olarak gitmek, her alanda farklı bir takım oluşturmak gerek. Sonra bunların her birini bir politikaya dönüştürüp yine de hocalarımızla son aşamada istişare yapmak gerek. Çünkü her şey değiştiği için son aşamada günceli de kaybetmemek adına bir özet çıkarıp yolumuza devam etmemiz lazım. Herkese bu toplantıya çok ciddi bir şekilde hazırlanarak vermiş oldukları katkıdan dolayı teşekkür etmek isterim. Bizim için iyi bir kılavuz olacak.



TUSAP
ARAŞTIRMA GRUBU

www.tusap.org